Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Coordinadores:
Berro, Mariano
berromariano@hotmail.com
Vitriu, Adriana
adrivitriu@gmail.com

Coordinadores clínicos
Napal, Juan
juannapal@hotmail.com
Requejo, Alejandro
arequejo@ffavaloro.org

Autores:
Aguirre, María Adela
Bancheri, Alejandra
Basquiera, Ana Lisa
Barrales, Julián
Cattáneo, Maximiliano
Chavarri, Alicia
Cuellar, Sergio
Cruset, Soledad
Dalmaroni, Julieta
De Zan, Maximiliano
Dibar, Eduardo
Ferini, Gonzalo
Fernández, Marita
Fernández Escobar, Nicolás
Flägel, Santiago
Foncuberta, Cecilia
Franganillo, Florencia
Gatti, Santiago
González, Lucas
Languasco, Agustín
Larotonda, Rosana
Makiya, Mónica
Malacalza, Juliana
Palmer, Silvina
Marini, Cecilia
Méndez, María Celina
Montero Labat, Liliana
Naretti, Juan Pablo
Peretti, Hugo
Real, Juan
Remaggi, Guillermina
Rivas, María Marta
Rosales, Belén
Salgado, Clara
Silveyra, Dolores
Sutovsky, Daniel
Trucco, José
Yantorno, Sebastián

Índice

Introducción 641
Leucemia linfoblástica aguda 642
Leucemia mieloblástica aguda 646
Anemia aplásica adquirida 648
Síndromes mielodisplásicos 650
Leucemia linfática crónica 663
Leucemia mieloide crónica 655
Mielofibrosis 656
Linfomas no Hodgkin (LNH) 659
LNH difuso de células grandes B 659
LNH folicular 661
LNH del manto 663
LNH T-periférico 664
Linfoma de Hodgkin 665
Mieloma múltiple 667
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría 670
Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo 676
Enfermedad injerto contra huésped aguda 676
Enfermedad injerto contra huésped crónica 680
Profilaxis infecciosa en alo TCPH 691
Vacunas en receptores de alo TCPH 694
Complicaciones oculares 695
Complicaciones orales 698
Complicaciones gastrointestinales 700
Complicaciones hepáticas 703
Complicaciones pulmonares tardías 706
Complicaciones cardiovasculares tardías 708
Complicaciones endocrinológicas 712
Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis post TCPH 713
Neoplasias secundarias 716
Complicaciones renales 718

Declaración de conflictos de interés:
Foncuberta, Cecilia: ha recibido honorarios por parte de Bristol en concepto de conferencias. Honorarios por parte de Raffo y Varifarma en concepto de actividades educativas. Honorarios por consultorías o asesorías por parte de Varifarma. **Palmer, Silvina:** Honorarios laboratorios Takeda. El resto de los autores declaran no poseer conflictos de interés para la confección de estas guías.

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ha evolucionado durante los últimos 50 años; se ha usado como tratamiento para fallos medulares, errores innatos del metabolismo, deficiencias inmunes, enfermedades malignas hematológicas y hasta en tumores sólidos.

Los primeros trasplantes se realizaron en gemelos idénticos, con el advenimiento de nuevas técnicas que permitieron conocer el complejo mayor de histocompatibilidad, se amplió el espectro de trasplantes a donantes relacionados y no relacionados, tanto histoidénticos como aquéllos con algún grado de incompatibilidad. En cuanto a las fuentes de CPH, actualmente se usan médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical, tanto para autotrasplante (AutoTCPH) como para alotrasplante (AloTCPH).

La efectividad del tratamiento se ve reflejada en el crecimiento constante del número de TCPH realizados en todo el mundo. Las mejoras en los regímenes de acondicionamiento, la introducción de esquemas no mieloablativos, nuevas técnicas diagnósticas y nuevos tratamientos antimicrobianos, han bajado la tasa de recaídas, prolongando la edad para acceder al trasplante, disminuido las complicaciones infecciosas y reducido la mortalidad. Así mismo los avances en inmunología del trasplante han mejorado el conocimiento y el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.

Objetivos de esta guía

1- Actualizar los capítulos descriptos en versiones anteriores

2- Incorporar nuevos capítulos sobre el cuidado clínico del paciente post trasplante, con especial enfoque en el largo plazo.

Tipos de trasplante:

SEGÚN EL TIPO DE DONANTE	
AUTÓLOGO	Los CPH son del propio paciente, obtenidos antes de administrar las altas dosis de quimio/radioterapia.
SINGÉNICO	Realizado con hermanos gemelos univitelinos.
ALOGENICO	Distinto a un gemelo univitelino A) Donante relacionado histoidéntico (DR) B) Donante relacionado haploidéntico (DH): comparte al menos un haplotipo. C) Donante no Relacionado (DNR): obtenidos a partir de los distintos registros internacionales.
SEGÚN LA FUENTE DE CPH: • Médula ósea • Sangre periférica • Cordón umbilical	

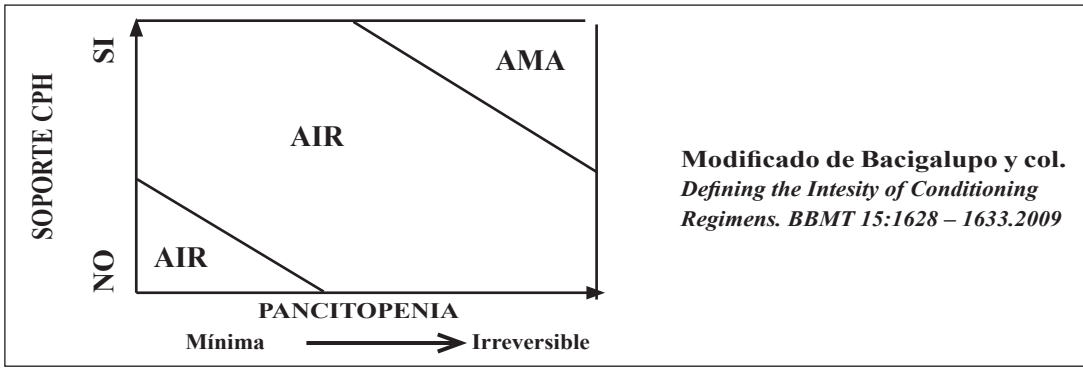
Regímenes de acondicionamiento

Intensidad del régimen de acondicionamiento (RA)→ 3 categorías, basada en la duración de la citopenia y en el requisito para el soporte de CPH:

1- **Acondicionamiento mieloablativo** (AMA / en Inglés **MAC**): causa citopenia irreversible y el soporte de CPH es obligatorio.

2- **Acondicionamiento no mieloablativo** (ANM / **NMA**): causan citopenia mínima, y se pueden dar también sin el soporte de CPH.

3- **Acondicionamiento de intensidad reducida** (AIR / **RIC**): no se ajustan a los criterios de MAC o NMA. Provoca citopenias de duración variable, y requiere soporte de CPH aunque las citopenias pueden no ser irreversibles.



Modificado de Bacigalupo y col.
Defining the Intesity of Conditioning Regimens. BBMT 15:1628 – 1633.2009

Evaluacion de las comorbilidades

En la actualidad se utiliza un índice diseñado por el grupo de Seatle (M. Sorror) basado en el índice de Charlson. Según las comorbilidades y su gravedad se categoriza al paciente en bajo riesgo (índice 0), riesgo intermedio (índice 1-2) o alto riesgo (índice >2). Su utilidad surgió inicialmente para los trasplantes alogénicos pero en la actualidad también tiene aplicabilidad en el trasplante autólogo. Es una herramienta de gran utilidad para definir si el paciente es candidato al trasplante, así como para definir la intensidad del acondicionamiento.

Estudio de la quimera post TCPH. El estudio de la quimera puede realizarse por diferentes metodologías: disparidad de sexo y/o de grupo ABO/Rh, sin embargo la técnica de mayor sensibilidad es el estudio de los marcadores de STR (*short tandem repeats*) por técnicas de PCR. Se aconseja su realización en forma repetida, hasta varios meses luego de suspendida la inmunosupresión.

Al final de cada patología se incluye un cuadro adaptado de las Indicaciones de Trasplante según las Guías de EBMT 2015, considerando el nivel de indicación para cada modalidad de trasplante con las siguientes referencias:

S: *Indicación corriente de tratamiento.* ***OC:*** *Opción de tratamiento.*

Exper.: *Dentro de protocolos de estudio.* ***GNR:*** *Generalmente no recomendado*

Bibliografía

- Sorror M, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific-comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005; 106(8):2912-19.
- Sorror M, et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: a Center for the International Blood and Marrow Transplant Research study. BBMT 2015; 21:1479-87.
- Sureda A, et al. For European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo and auto- SCT for haematological disease, solid tumors and immune disorders: Current Practice in Europe, 2015. BMT (2015) 50, 1037- 1056
- Bacigalupo et al. Defining the intensity of Conditioning Regimens. BMT (2009) 15, 1628 – 1633

Leucemia linfoblástica aguda

- Alta tasa de RC con esquema de inducción (80-90%).
- Sobrevida a largo plazo 35-40% por alta tasa de recaída.
- Estudio de histocompatibilidad del paciente y grupo familiar debe iniciarse con el debut de la enfermedad.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi negativos

A. Primera remisión completa (RC1)

A.1. Riesgo estándar

- Estudio MRC-ECOG UKALL XII/E 2993 encontró beneficio significativo del trasplante vs QMT/trasplante autólogo (SG a 5 años 62% vs 52%, p=0.02).
- Estudios posteriores de otros grupos (HO18/37 HOVON-SLE 69% vs 49%, p=0.05)- y JALSG) confirmaron el beneficio.
- Estos estudios no utilzaron esquema de inducción basados en protocolos pediátricos ni se tuvo en cuenta la enfermedad mínima residual (EMR).
- A partir de los resultados obtenidos con protocolos pediátricos en adolescentes y adultos jóvenes (SLE y SG cercana al 70%) se posterga el trasplante en esta instancia.

A.2. Riesgo alto

- Diferentes estudios indican que el trasplante alogénico logra SLE a largo plazo 40-60%.
- Un meta-análisis de 7 estudios randomizados (n=1274) mostró aumento significativo en SG a favor del trasplante.
- Estudios más recientes (MRC-ECOG UKALL XII/E 2993) no confirmaron estos hallazgos.
- El beneficio mencionado ha sido demostrado en pacientes menores de 35 años (SG 5 años 55% vs 45.1% -p=0.0003- trasplante vs no trasplante), en comparación con aquéllos mayores 35 años (SG 5 años 39.2% vs 37.2% -p=0.9-).
- La determinación de EMR podría discriminar un subgrupo de pacientes (EMR neg. desde inducción) que no se beneficiaría del trasplante (estudio GRAALL: SLE y SG es similar en trasplante vs no trasplante).

A.3. Riesgo muy alto (Phi negativos)

- Pacientes de muy alto riesgo (t (4;11), t (8;14), t (1;19), abn 11q23, hipodiploidía, deleción IKZF1) tienen indicación de trasplante independiente de la EMR alcanzada.

B. Recaídos o refractarios

- El trasplante alogénico constituye la única opción terapéutica en este grupo de pacientes.
- Factores pronósticos más importantes: recaída antes del año y la edad avanzada.
- Alo TCPH DR en RC2: 25-35% SLE a largo plazo. Resultados similares en DNR.
- Pacientes refractarios a la quimioterapia con baja carga tumoral, el trasplante alogénico ofrece SLE prolongada 10-20%.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi positivos

- Los ITK han aumentado la tasa de RC y, en consecuencia, el número de pacientes que acceden al trasplante.
- Distintos trabajos reportan sobrevida prolongada 40-60% con quimioterapia-ITK pre y post trasplante alogénico.
- El uso de ITK como profilaxis de recaída post TCPH podría ser beneficioso (recaída molecular 40% vs 69%, p=0.04).

Acondicionamiento

- Ciclofosfamida (120 mg/k) + irradiación corporal total (ICT) (12-13.2 Gy) continúa siendo el régimen estándar de acondicionamiento.
- Busulfán EV más ciclofosfamida representa una opción válida en la actualidad (SG 66% a 3 años). El agregado de dosis intermedias de etopósido (BuCyVP) ha mostrado resultados prometedores (SLE y SG 65% y 67% a 2 años) tanto en pacientes en RC1 como en RC2.
- Estudios recientes con RIC muestran resultados comparables a MAC. Considerar esta opción en pacientes mayores 40-45 años o con comorbilidades.

Donantes

- El trasplante con donante NR mostró resultados similares a los obtenidos con donante relacionado (MRT, SLE y SG).
- Estudios recientes con donante haploidéntico en RC1 mostraron SLE y SG a 3 años similares a aquéllos con donante histoidéntico (64% y 72%).

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLA

Estado de la Enfermedad	Alo DR histoident.	Alo DNR histoidéntico	Alo don alternativo	Auto TCPH
RC1 riesgo estándar	OC	GNR	GNR	OC
RC1 riesgo alto	S	S (sin donante familiar)	OC	GNR
RC1 Phi positivo	S	S (sin donante familiar)	OC	GNR
RC2	S	S (sin donante familiar)	OC	GNR
Recaídos/Refractarios/ >RC2	S	S (sin donante familiar)	OC	GNR

Bibliografía

1. Goldstone AH, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogenic transplant in first complete remision and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/ maintenance chemotherapy in ALL patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 2008;111:1827-1833.
2. Cornelissen JJ et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. Blood 2009;113:1375-1382.
3. Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:1033–1042, vi.
4. Bassan R et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2009;113:4153-4162.
5. Yanada M, et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. A meta-analysis. Cancer 2006; 2657-2663.
6. Gupta V et al. Allogenic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastica leukemia in first remission: an individual patient meta-analysis. Blood 2013;121:339-350.
7. Dhédin N et al. Role of allogenic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;125:2486-2496.
8. Jamieson CH, et al. Allogenic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remision using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. Experimental Hematology 2003; 31:981-986.
9. Fielding AK, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007;109:944-950.
10. Fielding AK, et al. Allogenic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplantation 2008; 41:447-453.
11. Mizuta S, et al. Pre-transplant imatinib based therapy improves the outcome of allogenic hematopoi-

etic stem cell transplantation for the BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2010;25:41-47.

12. Pfeifer H et el. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2013;27:1254-1262.
13. Tang W et al. Intravenous busulfan-cyclophosphamide as preparative regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1555-1561.
14. Imamura M et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: potential benefit of medium dose etoposide conditioning. Experimental Hematology & Oncology 2015;4:20.
15. Mohty M et al. Reduced intensity conditioning allogenic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematologica 2008;93:303-306.
16. Ringden O, et al. The graft-versus leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2009;113:3110-3118.
17. Kiehl MG, et al. Outcome of allogenic hematopoietic stem-cell transplantation in adults patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. JCO 2004; 22:2816-2825.
18. Sun Y et al. Haploidentical hematopoietic SCT may be superior to conventional consolidation/maintenance chemotherapy as post-remission therapy for high-risk adult ALL. Bone Marrow Transplant. 2015 Jan;50(1):20-5.

Leucemia linfoblástica aguda en pediatría

Indicaciones actuales según protocolo GATLA 2010 (BFM)

Primera remisión completa:

*TCPH relacionado **Recomendado**:*

- Cualquier riesgo con mala respuesta día 33
- Alto riesgo con mala respuesta día 15
- t (9,22) con buena respuesta a la prednisona
- LLA-T con mala respuesta a la prednisona
- t (4,11) en <1año
- Pro LLA-B con mala respuesta día 33 >100.000 GB

*TCPH relacionado/ no relacionado **Mandatorio**:*

- t (9,22) con mala respuesta prednisona

Segunda remisión completa:

*TCPH relacionado/ no relacionado **Mandatorio**:*

- alto riego: según inmunofenotipo, el tiempo y sitio de recaída:
- LLA-T
- Recaídas muy tempranas (antes de los 18 meses del diagnóstico)
- Recaídas tempranas medulares y combinadas (entre los 18 meses del diagnóstico y los 6 meses de finalizado el tratamiento)
- Recaídos de bajo riesgo (tardías o aisladas tempranas no T) que presentan ERM > 10 -3 luego de la terapia de inducción (día 28).

Acondicionamiento

1) ICT en 3 días hiperfraccionado (2 dosis día) + etopósido 1200 mg/m^2 en 1 día
2) En pacientes:

   <2 años
   Que recibieron Rt dentro de los 18 meses previos
   Con toxicidad piel por Clofarabina

   Se recomienda:

   Tiotepa –melfalán
   Tiotepa – busulfán
   Busulfán – melfalán

Bibliografía

1. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010; 24: 265–284.
2. Schrauder A, Reiter A, Gadner H et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95. J Clin Oncol 2006; 24: 5742–5749.

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

- Es la principal indicación de trasplante alogénico (EBMTR).
- Los avances en la comprensión de la biología de la LMA empleando marcadores moleculares y citogenéticos han permitido estratificar a los pacientes en grupos de riesgo y adecuar la terapia al mismo.
- Recomendación de hacer los estudios de HLA del paciente y grupo familiar al debut.
- El consenso de ELN 2012 propone incorporar factores dinámicos en la toma de decisiones (tabla 1).
- ELN 2012 sugiere alo TCPH a todos los pacientes adultos con LMA en RC1 de los grupos de riesgo intermedio-2 y alto.
- El grupo de riesgo intermedio-1 se considera dentro de una zona gris, principalmente debido a la falta de estudios prospectivos randomizados que comparen todas las modalidades terapéuticas disponibles (alo TCPH vs auto vs quimioterapia de consolidación)
- El alo TCPH no se recomienda en riesgo favorable.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante en LMA en 1ª RC

Grupo de riesgo LMA	Criterios	EMR (luego 2 ciclos)	Riesgo de reacaída	TCPH Alo 1ª RC
Favorable	t(8;21) o AML1-ETO, (GB <20) Inv16/t(16;16) o CBFB-MYH11 CEBPA positivo, FLT3-ITD negativo / NMP1positivo	Positivo o negativa	35-40%	No
Intermedio	CN,–X,-Y,GB:<100, RC temprana t(8;21) o AML1-ETO + GB>20 o mut KIT	Negativa	50-55%	Si HCT-CI<=2
Alto	CN,–X,-Y,GB:<100, RC temprana t(8;21)/AML1-ETO, GB:>20 y/o mut KIT CN,–X,-Y,GB:<100, no RC temprana CN,–X,-Y, GB:>100 CA pero no CBF, CTG sin monosom no anor 3q26	Positivo Positivo Negativo Negativo	75-80%	Si

Muy alto	CN –X,-Y, GB:>100 CA, pero noCBF, CTG sin monosom, no anor 3q26 EVI1 negativo CTG.con monosom Anor 3q26 No CBF, EVI1 positivo No CBF con mut p53, o mut RUNX1, o mut ASLX1, FLT3-ITD bialélico -FLT3-ITD:FLT3WT >0,6	Positivo Positivo Positivo o Negativo	>90	Si

Adaptado de European Leukemia Net 2012 y blood 2016 Cornelissen and Blaise. Abreviaciones: CN, cariotipo normal; CBF, core binding factor; CA, citogenético alterado; RC remisión completa; HCT-CI, índice de comorbilidad en trasplante de celulas hematopoyéticas; -Y –X, deleción de cromosoma X o Y.

AutoTCPH

- Puede ofrecer un beneficio en la sobrevida a largo plazo en pacientes seleccionados.
- Un estudio del año 2013 publicado por Schlenk y col. identificó 124 pacientes con doble mutación CEBPA en 1ª RC tuvieron una SLP similar con TCPH alogénico y autólogo, ambos superior a quimioterpaia convencional.
- Recomendaciones EBMT 2015 sugieren que los pacientes de riesgo favorable en 1ª RC, la posibilidad de consolidar con TCPH si se encuentra en remisión molecular sin marcadores detectables en el producto recolectado.
- Pacientes de riesgo intermedio el TCPH alogénico es la opción recomendada, pero el TCPH autólogo en pacientes que posean EMR negativa, puede ser una opción.

Acondicionamientos

- El acondicionamiento mieloablattivo de elección es busulfán EV + ciclofsofamida.
- Otras opciones pueden ser busulfán + fludarabina.

Leucemia mieloblástica aguda en pediatría

Indicaciones (EBMT)

Trasplante alogénico:

- La primera opción siempre es el trasplante relacionado, la segunda un donante no relacionado compatible.
- Considerar unidad de cordón si el inóculo tiene la celularidad adecuada (> 3 x 10^7 células mononucleares).
- Considerar trasplante haploidéntico en casos de urgencia. Algunos equipos consideran que el trasplante haplo es la segunda opción de no tener rápidamente un donante no relacionado.
- Varios equipos pediátricos han comenzado a investigar el uso de trasplante haploidéntico deplecionados con resultados preliminares que confirman que la remisión es similar a lo que se puede lograr usando otras fuentes.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LMA en pediatría

Estado de la Enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo don alternativo	Auto TCPH
1ª RC bajo riesgo	GNR	GNR	GNR	GNR
1ª RC alto riesgo /resp. tardía	S	OC	GNR	OC
1ª RC muy alto riesgo citogenético	S	S	OC	GNR
2ª RC	S	S	S	GNR
> 2ª RC	OC	Exper	Exper	GNR

Trasplante autólogo

- En la actualidad no hay grupos que hayan podido demostrar la superioridad de la consolidación con trasplante autólogo frente a esquemas agresivos de poliquimioterapia.

Acondicionamientos

- TBI vs Bu-CFM se encuentran en igualdad de resultados
- TMO- RIC debería reservarse para situaciones especiales dentro de estudios controlados
- Nuevos agentes pueden contribuir al tratamiento, especialmente en enfermedad resistente

Bibliografía

1. Willemze AJ, et al. HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in children: Less relapse with higher biologically effective dose of TBI. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 1–9.
2. Duval M, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. J Clin Oncol 2010; 28: 3730–3738

Anemia aplásica adquirida (AAS)

- La sobrevida de pacientes con AAS ha mejorado a lo largo del tiempo, reflejando los avances significativos en los protocolos de trasplantes, en la posibilidad de una mejor selección de donantes a través de la alta resolución del HLA, al manejo avezado de las complicaciones post TCPH tempranas y tardías, etc.
- Un intervalo corto entre el diagnóstico y el trasplante continúa siendo el predictor de sobrevida más relevante.

Trasplante con donante relacionado

- Es la primer opción terapéutica en jóvenes y adultos con AAS.
- EBMT muestra resultados similares en pacientes 30-40 años y 40-50 años sin comorbilidades significativas, recomendando esta opción terapéutica en aquéllos < 50 años.
- EBMT publica en el 2012 un estudio que muestra de forma inequívoca que la fuente de CPH debería ser MO (menor EICH aguda y crónica y mayor SG en todos los grupos).

Trasplante con donante no relacionado

- En los últimos años ha mejorado significativamente la SG en trasplantes con DNR (78% <20 años, 50% pacientes mayores).
- La recomendación es indicar este tipo de trasplante en los casos en que falla el tratamiento inmunosupresor
- En niños esta alternativa puede ser la primera opción terapéutica.

Trasplante con UCU o haploidéntico

- Considerar luego de la falla al TIS y ante la ausencia de DR y DNR.
- Los resultados son inferiores comparado DR y DNR.

Acondicionamiento

Donante relacionado histoidéntico

- Ciclofosfamida (CY) 200 + ATG. La depleción de células T in vivo con ATG o CAMP (alemtuzumab) parecería tener particular importancia en los pacientes mayores de 40 años, al igual que los regímenes basados en fludarabina (FLU).
- La ICT debería desestimarse en estos casos.

Donante no relacionado

- Los más utilizados son aquéllos que combinan FLU, CY, ATG y bajas dosis de TBI (2-3 Gy). En estos casos la dosis de CY debería ser menor de 150 mg/kg.

Rechazo del injerto

La incidencia reportada: 2-20 %.

Como medidas para prevenirlo se aconseja:

1. Estrategia transfusional a lo largo del tratamiento del paciente, en el cual se evitará el uso de potenciales donantes de CPH como donantes de hemoderivados.
2. Inmunosupresión post TCPH prolongada (al menos 12 meses) con ciclosporina (CSA) y en ausencia de EICH, suspenderla lentamente. Los niveles bajos de CSA o suspensiones temporarias o tempranas se asocian a pérdida del injerto tardía.
3. En AA se observa hasta un 30 % de quimeras mixtas (presencia de al menos 10 % de células del receptor). Si ésta se mantiene estable, no afecta a la hematopoyesis del paciente. Si ésta es progresiva (aumento de un 15% de células del receptor en 3 meses) es conveniente ajustar los niveles de CSA. No es aconsejable suspender la CSA en este contexto.

Resumen de indicaciones de TCPH en AAS

	Estado de la Enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AAS	**Reciente diag**	A	A (niños)	GNR	NA
	Recaído/refract	A	A	Exper	NA

Bibliografía

1. Lan-Ping Xu et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. BJH 2016
2. Bacigalupo A; Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Seminars in hematology 2016
3. Killick S et al. Guidelines for the diagnostic and management of adult aplastic anaemia. BJH 2016
4. Bacigalupo A et al. Bone marrow transplantation versus inmunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. Int J Hematol 2016
5. Liu L et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for nonresponders to inmunosuppressive therapy against acquired aplastic anemis. Letter to editor BMT 2015
6. Sureda at al. Severe aplastic anaemia working party. EBMT SAAWP 2015
7. Peffault de Latour R et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. BMT 2015
8. Bacigalupo A. Bone marrow transplantation for acquired severe aplastic anemia. Hematol Oncol Clin N Am 2014
9. Hwan Shin S et al. The optimal immunosuppressive therapy for aplastic anemia. Korean J Inter Med 2014
10. Gupta N et al. Haploidentical hematopoietic SCT for acquired severe aplastic anemia using post-transplant high-dose CY. Letter to editor BMT 2014
11. Clay J et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2014
12. Young M et al. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. Curr Opin hematol 2013
13. Bacigalupo A; Marsh J. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. BMT 2013
14. Marsh J et al. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? Blood 2013

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

- El trasplante alogénico es la única opción curativa para los pacientes con SMD.
- Sigue siendo controvertido definir qué pacientes se beneficiarán y el tiempo ideal para hacerlo.
- Evaluar al diagnóstico la eventual indicación del trasplante, así como duante la evolución de la enfermedad.
- Es necesario evaluar los siguientes aspectos:
  1. Grupo de riesgo del paciente
  2. Comorbilidades/Edad
  3. Disponibilidad de donante
  4. Necesidad o no de citorreducción

1. Grupo de riesgo

- IPSS int-2 y alto (R- IPSS intermedio- alto y muy alto): el trasplante debe considerarse como la primera opción terapéutica.
- IPSS bajo e int-1: se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta signos de progresión (profundización de citopenias, aumento del número de blastos o progresión citogenética).
- Considerar el trasplante en pacientes que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la mortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.
- En pacientes con anormalidades del cromosoma 7 y cariotipo complejo la indicación de TCPH sería al momento del diagnóstico independientemente del grupo del IPSS.

2. Comorbilidades/Edad

- Se utiliza el índice de Sorror (HCT-CI). Un índice >2 se asoció a mayor MLE.
- El trasplante en pacientes mayores de 60 años, con buen PS, ha demostrado prolongar la sobrevida global comparado con hipometilantes o no trasplante.
- En pacientes que fallan al tratamiento con azacitidina el trasplante también ha evidenciado prolongar la sobrevida global.
- Los esquema RIC han permitido que pacientes de mayor edad o con comorbilidades accedan al trasplante.

3. Disponibilidad de donante

- Con DR histoidéntico la SLE 5-10 años es cercana a 45%.
- Si no cuenta con DR histoidéntico se deberá definir si es candidato a un trasplante con DNR o haploidéntico de acuerdo a comorbilidades y la urgencia del trasplante.

4. Necesidad o no de citorreducción

La necesidad de citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

a. Porcentaje de blastos en MO (ver capítulo de SMD alto riesgo)
b. Patrón de evolutividad de la enfermedad
c. Tiempo de demora para realizar el trasplante
d. Intensidad del acondicionamiento

- Previo a acondicionamientos MAC, el tratamiento previo puede agregar toxicidad y limitar el beneficio del mismo.
- Esta situación sería diferente en caso de trasplante RIC
- La comparación entre regímenes MAC y RIC proviene de estudios retrospectivos. Dos grandes series (EBMT y CIBMTR) mostraron igual SG. Sin embargo, no se realizó ajuste para comorbilidades.
- Este último factor y el estado de la enfermedad al momento del trasplante deben guiar la elección del acondicionamiento pre-trasplante.

Acondicionamientos

- El acondicionamiento mieloablattivo de elección es busulfan EV + ciclofsofamida.
- Otras opciones pueden ser Bu + fludarabina
- Entre los RIC, la mayoría son a base de fludarabina, combinado con melfalán o busulfán

Manejo post-trasplante

- Pacientes de alto riesgo por blastos y/o citogenético adverso y aquéllos sometidos a trasplante con RIC deben tener monitoreo cercano del quimerismo (días +30,+60,+90 y de acuerdo a evolución).
- La caída del quimerismo debe llevar a reducción/suspensión de la inmunosupresión en ausencia de EICH.
- Si la recaída es obvia o persiste el quimerismo mixto se debe intentar con infusión de linfocitos del donante.
- El mantenimiento con hipometilantes en pacientes de alto riesgo puede tener beneficio aunque la toxicidad en este contexto es considerable, por lo que las dosis deben ser menores que en el pre-trasplante (azacitidina 32 mg/m^2/día por 5 días o decibitabine 10 mg/m^2/día por 5 días cada 6 semanas).

Rol del trasplante autólogo de CPH

- No se ha determinado un beneficio categórico de esta modalidad de trasplante en los SMD.

Resumen de indicaciones de TCPH en SMD

Estado de la Enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AR, CRDM, AREB-1, AREB-2	S/II	S/II	S/II	GNR/III
LMAs en 1ª RC y 2ª RC	S/II	S/II	S/II	OC/II
Estadíos más avanzados	S/II	S/II	S/II	GNR/III

**AR= anemia refractaria. CRMD=citopenia refractaria con displasia multilineal. AREB-1= anemia refractaria con exceso de blastos. LMAs=leucemia mieloide aguda secundaria. RC= remisión completa. Donante relacionado bien compatible (well-matched): 10/10, 8/8; 9/10 (si diferencia en DQB1). Donantes alternativos: no relacionado parcialmente idéntico, sangre de cordón, haploidéntico. S= tratamiento estándar. CO=opción clínica. GNR= generalmente no recomendado.*

Bibliografía

1. Greenberg, P. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2010;150(2):131-43.
2. Lee J-H, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. BMT. 2010;45(3):450-7.
3. Cutler CS, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes ,delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood. 2004;104: 579-585.
4. Cutler C. Patient Selection for Transplantation in the Myelodysplastic Syndromes. Hematol Oncol Clin N Am 2010;24:469–476.
5. Armand, PH, et al. Multicenter Validation Study of a Transplantation-Specific Cytogenetics Grouping Scheme for Patients with Myelodysplastic Syndromes . Bone Marrow Transplant. 2010; 45(5): 877–885.
6. Lim Z, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. JCO. 2010;28(3):405-411.

7. McClune BL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2010;28(11):1878-1887.

8. Sorror ML, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2912-9.

9. Della Porta MG, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. Blood. 2014;123(15):2333-42.

10. Pohlen M, Groth C, Sauer T, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (≥ 60 years). BMT. 2016;51(11):1441-1448.

11. Platzbecker U, Shetelig J, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(9):1415-21.

12. Koreth J, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. JCO 2013;31(21):2662-70.

13. Prébet T, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. JCO. 2011;29(24):3322-7.

14. Brunner AM, et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(9):1374-80.

15. Yam C, et al. Unrelated donors are associated with improved relapse-free survival compared to related donors in patients with myelodysplastic syndrome undergoing reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2016;91(9):883-7.

16. Devillier R, et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advance AML and myelodisplastic syndromes. BMT 2016;51(2):194-8.

17. Nakai, K, et al .Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA identical sibling for myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2005;19: 396-401.

18. Luger SM, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. Bone Marrow Transplant. 2012;47(2):203-11.

19. Alatrash G, et al. Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem celltransplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(10):1490-6.

20. de Lima M, et al. Maintenance therapy with low dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. Cancer. 2010 Dec 1;116(23):5420-31.

21. Pusic I, et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Oct;21(10):1761-9.

22. de Witte T, et al, Value of allogeneic stem cell transplantation (SCT) versus autologous SCT and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. Haematologica. 2010;95(10):1754-61.

23. Sureda A, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037-56.

Síndromes mielodisplásicos en pediatría

- Grupo heterogéneo de desórdenes clonales, <5% de todas las enfermedades malignas hematológicas de la infancia
- Comparten con la población adulta la AREB y AREB-T pero, el más frecuente de los SMD en pediatría es la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Este trastorno puede tener remisión espontánea pero no hay marcadores biológicos ciertos para establecer esta evolución, salvo el Síndrome De Noonan.

Indicaciones

- El trasplante es el único enfoque curativo.
- El trasplante DR y DNR están indicados, tanto con MO como CMSP. Actualmente se demostró que en SMD la sobrevida es menor con progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical.
- En LMMJ recaída después de un trasplante alogénico:
  1. La DLI no es una medida eficaz
  2. Se puede rescatar a 30% de los pacientes con 2º traplante (mismo donante o donante diferente), con la reducción de la profilaxis EICH.

Acondicionamiento:

- Recomendación del EBMT: Bu-Cy-Mel, aunque se pueden contemplar casos especiales de regimenes a base de fludarabina.

Bibliografía

1. Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, on behalf of the Eurocord-European Blood and Marrow Transplant Group; Center of International Blood and Marrow Transplant Registry; European Working Group on childhood MDS. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. Leukemia 2011; 25: 449–454.
2. Marks DI., Khattry N, Cummins M et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukaemia. Br J Haematol 2006; 134: 196–201.

Leucemia linfática crónica (LLC)

- El rol del trasplante en LLC se ve amenazado por el éxito de nuevas opciones de tratamiento altamente efectivas y bien toleradas (inhibidores de BCR, inhibidores de BCL2 y CAR T cells).

Auto TCPH

- El auto TCPH no está indicado en el tratamiento de la LLC.
- Los pacientes que se han beneficiado de este enfoque en el pasado son también los que tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia convencional.
- **En síndrome de Richter (SR):**
  - El auto TCPH puede erradicar el SR pero no la LLC
  - La modalidad auto TCPH seguido de RIC alo TCPH puede resultar efectiva en pacientes aptos que han demostrado quimiosensibilidad
  - El RIC alo TCPH ofrece mejor supervivencia global

Alo TCPH

- Hasta hace poco tiempo era la única alternativa potencialmente curativa para pacientes con LLC.
- Puede proveer control a largo plazo de la enfermedad, aun en pacientes con riesgo desfavorable.
- Debe ser considerado en pacientes aptos (utilizar índices específicos para TCPH) y pacientes con LLC de riesgo alto.

EBMT criteria ***Dreger et al. 2007***	• Recaída dentro de 24 meses después de haber logrado respuesta con tratamiento intensivo (combinación con análogo de purinas, autoTCPH) • Detección de mutación p53 / del 17p13 e indicación de tratamiento • Resistencia a fludarabina: no respuesta o recaída precoz (<12 meses) luego de tratamiento con esquemas que contengan análogos de las purinas
iwCLL ***Hallek et al. 2008***	• Enfermedad refractaria: no logra RC/RP • Recaída dentro de los 6 meses del último tratamiento • del 17p
Categoría de riesgo ***Zenz et al. 2012***	• LLC refractaria a fludarabina • Recaída precoz (<24 meses) luego de FCR o FCR *like* • Detección de mutación p53 / del 17p13 e indicación de tratamiento

El alo TCPH en LLC se enfrenta a 3 desafíos principales:

- Identificar aquellos pacientes que se beneficiarán con el TCPH; aquéllos con baja probabilidad de respuesta a inhibidores de BCR
- Reconocer el momento en que debe ser ofrecido
- Determinar el potencial de enfoques combinados

- El aloTCPH logra el control de enfermedad por largo plazo en aproximadamente el 40% de los pacientes de mal pronóstico: mutación de p53, enfermedad refractaria a fludarabina y otras mutaciones como SF3B1 y NOTCH.
- Los MAC generan alta morbi-mortalidad, considerando además, que la mayoría de los pacientes son añosos.
- Los RIC han demostrado menor toxicidad (MRT <15% - Sorror et al. 2008); sin comprometer el injerto ni la actividad anti-tumoral.
- Resulta una estrategia apropiada para pacientes añosos y con co-morbilidades que hubieran sido excluidos en el pasado.
- El estado de remisión pre-TCPH tiene impacto pronóstico. (SG a 5 años 80% para los pacientes que se trasplantan en RC/RP).
- La enfermedad activa refractaria continúa siendo un predictor desfavorable, sin embargo algunos pacientes pudieran beneficiarse del aloTCPH.
- En caso de recaída post TCPH:
  - estrategia útil es la infusión de linfocitos del donante (ILD); así como en caso de EMR + post TCPH.
  - Habitualmente son sensibles a la terapia de rescate.

Tratamientos combinados: nuevas drogas + TCPH

- No hay estudios comparativos entre las nuevas drogas y el TCPH.
- Esta claro que mejor respuesta = mejor resultado del TCPH. Considerar nuevas drogas para profundizar respuesta pre TCPH en casos muy seleccionados.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLC

Enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
LLC	S	S	Exp./OC	GNR

Nota: en las guías de EBMT se considera la modalidad donante alo alternativo como "experimental", consideramos, según bibliografía reciente, que es una "opción clínica" en la actualidad.

Bibliografía

1. Dreger P, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. The EMBT transplant consensus. Leukemia 2007; 21: 12- 17
2. Peres E, et al, Reduced intensity versus full myeloablative stem cell transplant for advanced CLL. Bone Marrow Transplantation 2009, 44:579-583
3. Laurenti L, et al. Allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia. Medit J Hemat Infec Dis 2010;2(2): Open Journal System
4. Gladstone DE, Fuchs E. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. Curr Opin Oncol 2012 Mar;24(2):176-81
5. Toze CL, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: outcome in a 20 year cohort. Br J Haematol. 2012 Jul; 158 (2): 174-85
6. Fabienne McClanahan and John Gribben. Transplantation in CLL: does it still mater in the era of novel targeted therapies? Hematol Oncol Clin North Am 2014 December, 28(6):1055-1071. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.08.005
7. Fabienne McClanahan and John Gribben, New Insights Into Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia: A 2015 Perspective . Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 13, Issue 9 September 2015
8. Prerna M and Sunita N. Role of allogenic transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies: a review. Therapeutic Advances in Hematology 2014, vol 5(5) 139-152
9. Dreger P, et al Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood, 18 December 2014, vol 124, nº26
10. Dreger P and Montserrat E, Where does allogenic stem cell transplantation fit in the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep (2015) 10:59-64 DOI 10.1007/s11899-014-0242-1
11. Schwarzbich et al. Allogeneic Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Age of Novel Treatment Strategies. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia: An Archaic Intervention or a Necessary Evil? Oncology Journal. Junio 2016
12. Sorror M, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific-comorbidity index: a new tool for risk assestment before allogeneic HCT. Blood 2005; 106(8):2912-19.
13. Mato A and Porter D. A drive through cellular therapy for CLL in 2015: allogenic cell transplantation and CARs. Blood, 2015, 126(4)
14. The EBMT Handbook 6ta edición, 2012.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

- El alo TCPH alogeneico es la única terapéutica curativa en la LMC.
- La indicación terapéutica de primera línea ha sido modificada con la aparición de los ITK, al mejorar el control de la enfermedad, la SG en comparación con el trasplante alogeneico.
- Considerar el alo TCPH como 1ª línea de tratamiento en pacientes en 1ª fase crónica reside en su capacidad curativa y en evitar la progresión a fases avanzadas (fase acelerada y crisis blástica).
- Se consideraban pacientes con LMC de alto riesgo a:
    - o fase acelerada y/o crisis blástica
    - o desarrollo de mutaciones
    - o pérdida de respuesta molecular

- o resistencia 1ª ó 2ª a imatinib e ITK de 2ª generación.
- o Evolución clonal (alteraciones citogenéticas a parte del cromosoma Philadelphia, en especial trisomía 8),

No debe considerarse el alo TCPH como 1ª línea de tratamiento en pacientes en fase crónica y de riesgo estándar.

Indicaciones aceptadas de alo TCPH (relacionado histoidéntico y no relacionado):

- **1ª fase crónica progresada bajo tratamiento con ITK**
- **fase acelerada o crisis blástica o más de 1ª fase crónica (se puede considerar TCPH con donante haploidéntico o cordón umbilical)**
- **pacientes con desarrollo de mutaciones complejas y resistentes a ITK de 2ª generación, ej: T315I.**
- **pacientes con severa intolerancia a todos los ITK disponibles.**

Resumen de las indicaciones de TCPH en LMC

Estado de la Enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
1ª fase crónica, falla ITK	S	S	OC	GNR
Fase acelerada o > 1FC	S	S	OC	Exper
Crisis blástica	S	S	OC	GNR

Bibliografía

1- Arbner DA y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 19 may 2016 x volume 127, number 20.

2- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G y col European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013.Blood 2013; 122(6):872-884.

3- NCCN Guidelines version I.2015.

4- The EBMT Handbook 6ta edición, 2012.

5- Sureda A, Bader P, Cesaro S y col. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015.

Mielofibrosis

- El alo TCPH es el único tratamiento curativo.
- Debido a la alta morbi-mortalidad relacionada al trasplante, se recomienda ofrecer el trasplante a un paciente con una sobrevida esperada sin trasplante, menor a 5 años.
- Otros tratamientos están orientados a calmar los síntomas constitucionales y derivados de la anemia y la esplenomegalia.

Indicaciones de alo TCPH
• IPSS, DIPSS o DIPSS-plus: riesgo intermedio-2 o alto • MIPSS: riesgo alto# • GPSS: riesgo alto# • DIPSS plus intermedio-1 + - Requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos - Citogenético desfavorable - Triples negativos y/o ASLX1(+)

**Se recomienda que los pacientes sean trasplantados antes de recibir 20 UGR[5]*
#MIPSS y GPSS no considerados estándares para práctica clínica, se prefiere DIPSS-plus.

Resumen de las indicaciones de TCPH en mielofibrosis

Estado de la Enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
DIPSS Inter/Alto	S/II	S/II	S/III	GNR

Acondicionamientos

Edad/Índice de Sorror	Intensidad del acondicionamiento
< 45 años	Considerar MAC
>45 años o HCT-CI > 3	Considerar RIC

Acondicionamientos recomendados	
Mieloablativos	**Intensidad reducida**
BUCY TBI-CY	TBI200cGy-fludarabina FLUBU +/- globulina antilinfocitaria FLUMEL +/- globulina antilinfocitaria Ciclofosfamida-tiotepa Treosulfan-fludarabina

¿Tratamiento de la esplenomegalia previo al trasplante?

- No hay evidencia convincente para indicar esplenectomía ni radioterapia esplénica, previo al trasplante.
- La mobimortalidad quirúrgica de la esplenectomía es considerable (mortalidad=5-10%)
- Existiría un posible aumento del riesgo de recaída en pacientes no esplenectomizados, con bazos mayores a 22 cm.
- Si bien la esplenectomía generalmente produce un injerto más temprano, no impactaría en la sobrevida, ni en la falla del injerto.

¿Inhibidores de JAK2 previo al trasplante?

- Beneficios teóricos del uso en pre-trasplante:
  - La disminución de la esplenomegalia disminuiría el riesgo de falla del injerto.
  - La mejoría del estado funcional y caquexia del paciente disminuiría la mortalidad relacionada al tratamiento.
  - La disminución de las citoquinas inflamatorias disminuiría el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped.
- Riesgos del uso en pre-trasplante:
  - Reacción de aumento rebote de citoquinas con la suspensión, con recaída aguda de los síntomas y la esplenomegalia
  - El riesgo de esta reacción puede disminuirse con una reducción gradual del inhibidor (2 semanas) y con el uso transitorio de corticoides.
  - Un estudio francés actualmente en curso con ruxolitinib en pretrasplante reportó casos de shock cardiogénico, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda dentro de los 21 días de interrupción del ruxolitinib.
- En resumen: no se considera aun estándar en pre-trasplante. En caso de utilizarlo, se debe usar por al menos 2 meses antes del trasplante. Disminuir la dosis progresivamente 7 días antes del acondicionamiento, interrumpiendo el día previo al mismo.

Pronóstico

- No hay ensayos clínicos randomizados comparando trasplante alogénico con otros tratamientos, ni de trasplante mieloablativo vs no mieloablativo.
- La SG a más de 3 años varía de 30-61% en trasplante MAC vs 31-67% en RIC, siendo la SLP de 15-39% y 17-51% respectivamente.

Con respecto a los factores pronósticos se describe a continuación el índice de Bacigalupo:

1. Esplenomegalia mayor de 22 cm 2. Más de 20 transfusiones de glóbulos rojos 3. Donante no relacionado histoidéntico	BAGO RIESGO: 0 a 1 ALTA RIESGO: 2 a 3

Otros factores pronóstico

Peor pronóstico	Mejor pronóstico
• Enfermedad avanzada	• Mutación JAK2 V617F
• Edad avanzada del paciente	• Antecedente de PV/ET
• Índice de Sorror >3	• Quelación de hierro en caso de sobrecarga
• CALR(-)/ASXL1(+)/MPL(-)	• CALR(+)/ASXL1(-)MPL(+)

Un estudio de Samuelson et al. con 30 pacientes 60-78 años de edad mostró una MLE d100 13% y SG-SLE a 3 años 45-40% respectivamente.

Trasplante relacionado vs no relacionado

- Un análisis del CIBMTR con 233 pacientes que recibieron un trasplante RIC, reveló como único predictor negativo el uso de un donante no relacionado (SG 5 años fue de 56%, 48% y 34% para DR, DNR histoidént. y DNR *mismatch* respectivamente, p=0,02).
- El estudio prospectivo MPD-RC 101, comparó 32 pacientes con DR histoidéntico (acondicionamiento con FluMel) vs 34 pacientes con DNR (acondicionamiento con FluMel+ATG), con SG 2 años 75% vs 32% respectivamente.
- Con resultados aún preliminares, los resultados con el trasplante haploidéntico impresionan ser superiores los DNR.

Manejo postrasplante

- En general la remisión de la fibrosis tarda 6 meses, con un rango de 15 días a 23 meses, siendo más rápidamente observada en trasplantes mieloablativos.
- El uso de ruxolitinib en postrasplante es aún experimental.
- Los pacientes con mutación JAK2 V617F monitoreados en postrasplante con PCR cuantitativa que no alcanzan remisión molecular o tienen recaída molecular, son candidatos a DLI en ausencia de enfermedad de injerto contra huésped.
- La mediana de negativización se observa a los 96 días. Los pacientes que permanecen positivos más allá de los 6 meses tienen un riesgo significativamente mayor de recaer.
- También podría monitorearse la enfermedad mínima residual con CALR y MPL.
- En caso de injerto pobre con quimerismo mixto y sin EICH:
  - ○ suspender agentes mielotóxicos (micofenolato, bactrim, ganciclovir);
  - ○ utilizar EPO y/o filgrastim, el uso de análogos de la trombopoyetina se recomienda sólo en ensayo clínico.
  - ○ En caso de citopenia tardía se recomienda infusión *booster* con selección de células CD34+.

Bibliografía

1. Daniel A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
2. Vannucchi AM, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v85–v99, 2015.
3. Barbui T, et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. J Clin Oncol 29:761-770. © 2011 by American Society of Clinical Oncology.
4. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117(13):3494-3504)
5. Reilly J, et al Guideline for the diagnosis and managment of myelofibrosis. BJH 2012, 158, 453-471
6. Bacigalupo A, et al, Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis:a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 458–463.
7. The EBMT Handbook 6ta edición, 2012.
8. Samuelson S, Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60–78 years of age. British Journal of Haematology 2011, 153, 76–82.
9. Mascarenhas j, Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advances phases of myelofibrosis. Hematology 2015.
10. Kroger NM, et al Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group.
11. Rondelli D, et al. MPD-RC prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Blood, 2014; 124(7):1183-1191.

Linfoma no Hodgkin (LNH)

LNH DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB)

- El pronóstico de los pacientes con LDCGB recaído o refractario es malo con los esquemas de quimioterapia de rescate.
- Existe un consenso entre las guias EBMT y ASBMT 2015 en que el trasplante autólogo y en menor medida el alogénico constituyen el tratamiento de elección según la situación clínica en la que se encuentra el paciente.

Auto TCPH

LDCGB recaído y/o refractario 1rio quimiosensible

- Constituye el estándar de tratamiento, basado en el trabajo de Phillip y col que demostró beneficio en la SG y SLE en la era pre rituximab.
- Estos hallazgos se confirmaron luego de introducida la inmunoterapia con anti CD20.
- Los mejores resultados se obtienen en los pacientes cuya recaída ocurrió luego de 12 meses, con bajo IPI, que recibieron rituximab en 1ª línea, menor volumen de enfermedad al trasplante y tomografía por emisión de positrones (PET) negativa.
- Un análisis de este mismo grupo de reciente publicación demostró que incluso los paciente que logran la remisión tras tercera línea se benefician del trasplante autólogo.

LDCGB en 1° RC

- El rol del TCPH en el LDCGB en 1°RC es controvertido. Un metanálisis Cochrane del 2008 sugiere un beneficio para los pacientes con IPI elevado (2-3).
- Sin embargo, un estudio prospectivo del 2013 conducido por grupo SWOG demostró un incremento en la SLE pero no en la SG cuando se comparó consolidación con trasplante autólogo luego de inducción con 6 ciclos de esquema tipo R-CHOP vs los que recibieron 8 ciclos.
- Las guías de EBMT 2015 lo consideran una opción clínica, sobre todo para pacientes con IPI elevado, *double-hit*, ki-67>90, bajo grado transformado; situaciones de mal pronóstico con los esquemas de quimioterapia estándar.

LDCGB refractario 1 rio y/o recaído quimiorresistente

- En este grupo de pacientes no está recomendado el trasplante autólogo. Se requieren nuevas aproximaciones terapéuticas. El trasplante alogénico sería una opción clínica.

Alo TCPH

- Aunque varios estudios han demostrado la posibilidad de alcanzar una SLE prolongada luego del alo TCPH en LNH, el rol del mismo en pacientes con LDCGB sigue siendo limitado.
- Teniendo en cuenta los riesgos de NRM de acuerdo a la edad y comorbilidades, se considera estándar de tratamiento para recaída post trasplante autólogo quimiosensible y una opción clínica para pacientes con enfermedad refractaria o recaída dentro de los 12 meses de alcanzada la 1ª RC.
- A la actualidad no hay estudios prospectivos que evalúen el uso de donante haploidéntico en esta patología. Un estudio del CIBMTR analizó trasplantes de RIC en pacientes con linfomas, concluyó que los resultados son similares al trasplante DR (SLE a 3 años 45% vs 41%, p=0.6).

Acondicionamientos:

- Para los trasplantes autólogos los acondicionamientos recomendados son CVB (carmustina, ciclofosfamida y etopósido) o BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).
- En los alogénicos los RIC son a base de fludarabina, combinados en general con melfalán.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH DCBG

Estado de la Enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternat
1ª RC IPI intermedio-alto - alto	OC	GNR	GNR	GNR
Refractario primario o recaída 1ª línea quimiosensible	S	OC (II)	OC (II)	Exper.
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR	S	S	OC
Refractario primario/resistente	OC (II)	OC (II)	OC (II)	Exper.

Bibliografía

1. Philip, T, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapse of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. NEJM 1995; 333(23):1540-1545.
2. Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28:4184- 4190.
3. Sauter C, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2015, 125(16): 2579-2581.
4. Van Den Neste E, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. BMT 2016, 51(1): 51-57.

5. Greb A, et al. High – dose chemotherapy with auto- logous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non – Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database System Rev 2008; 23, 1: CD004024.
6. Stiff P, et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. NEJM 2013; 369(18): 1681-1690.
7. Van Kampen R, et al. Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Therapy for Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Relapsing After an Autologous Stem-Cell Transplantation: An Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. JCO 2011; 29(10): 1342-1348.
8. Klyuchnikov, E, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? BMT 2014; 49:1-7.
9. Ghosh N, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas using Haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. JCO 2016, 34(26): 3141-3149.

LNH FOLICULAR

- El rol del trasplante hematopoyético en el LNH folicular continúa sin estar claramente definido
- El trasplante autólogo no debe ser considerado como una opción curativa, aunque puede lograr control duradero de la enfermedad en pacientes seleccionados.
- No existen a la actualidad trabajos prospectivos que comparen la eficacia del trasplante con la inmunoquimioterapia

Auto TCPH

LNH folicular recaído

- Cuatro estudios compararon TCPH vs. quimioterapia en LNH folicular recaído (sólo 2 de ellos randomizados), con beneficios en la SLE y SG a 5 años para los pacientes trasplantados.
- Factores pronósticos: quimiosensibilidad, número de terapias previas, masa tumoral, contaminación del inóculo, positividad del bcl-2 post auto TCPH.
- No existen estudios randomizados evaluando el rol del auto TCPH en la era rituximab (R).
- Un estudio de Sebban demostró mejores resultados en aquellos pacientes asignado a la rama TCPH que habían recibido R como parte del tratamiento previo.
- Considerar la edad, la duración de la respuesta previa (recaídas dentro de los 2 años), los factores pronósticos al momento de la recaída y el riesgo de toxicidad tardía, como el mayor riesgo de desarrollo de SMD/LMA.
- Un estudio retrospectivo (Dana Farber y el St. Bartholomew) evidenció una meseta en la sobrevida pasados los 8 años, con claro beneficio para los pacientes en 2da remisión vs más tardía.
- Asimismo es una opción valida a considerar en aquellos pacientes que presentan una 3ra remisión quimiosensible.

LNH folicular en 1ª RC

- El auto TCPH en el LNH folicular en 1ª RC no está recomendado
- Un metanálisis (4 trabajos randomizados que compararon el TCPH vs quimioterapia en pacientes con LF avanzado) observó una tendencia de mejor SLP en el trasplante, sin diferencias en la SG. Sólo 2 trabajos incluyeron regímenes de primera línea con rituximab.

LNH folicular transformado

- No existen estudios randomizados en este subgrupo de pacientes. En caso de transformación está recomendado el auto TCPH previo rescate con quimioterapia, aunque los resultados son inferiores cuando se compara con pacientes no transformados.

Alo TCPH

- El trasplante alogénico resulta una modalidad terapéutica potencialmente curativa con una baja tasa de recaída (alrededor del 20% a 5 años cuando es realizado en 2da RC) pero con alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento (TRM) (entre 11 a 35% a 2 años).
- RIC permite plantearlo como posibilidad terapéutica en caso de pacientes jóvenes en 3ª remisión o posterior, agresivas, a < 2 años de esquema con antraciclinas, recaída post auto TCPH, refractarios y en transformación.
- Entre los factores de riesgo para una mayor incidencia de TRM se encontró la enfermedad refractaria, fuente MO y haber realizado más de 3 líneas previas de quimioterapia.
- En cuanto al trasplante haploidéntico, un reporte del CIBMTR demostró una SLP y SG a 3 años similar a el trasplante alogénico relacionado luego de acondicionamientos de intensidad reducida (SLP 66% vs 64% y SG 70% vs 73%).

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH folicular

Estado de la Enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternat
Linfoma folicular en 1ra RC	Exper (II)	GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)
Recaída quimiosensible; ≥ 2da remision	S / II	OC (III)	OC (III)	GNR (III)
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR (III)	S (II)	S (II)	Exper (III)
Refractarios	GNR (III)	OC (II)	CO (II)	CO (III)

Bibliografía

1. Kahl B and Yang D. Follicular Lymphoma: evolving strategies. Blood 2016: 127 (17): 2055- 2063
2. Casaday R and Gopal A. What is the rol of transplantation for indolent lymphoma? JCO 2012; 494 – 500
3. Rohatiner AZS, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long- term follow-up. J Clin Oncol. 2007;25(18): 2554-2559
4. Al Khabori M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2012;104:18–28
5. Robinson SP et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1409–1414
6. Schouten HC, et al. High-dose therapy improves progression- free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3918–3927
7. Oliansky D, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence – based review. Biol Blood Marrow Transpl 2010; 16: 443 – 468
8. Reddy N, Savani B. Treatment options for transformed lymphoma: incorporating allogenic stem cell transplantation in a multimodality approach. Biol Blood Ma- rrow Transpl 2012; 17: 1265- 1272

9. Sureda A, et al. Indications for allo – and auto – SCT for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 1037–1056

10. Ghosh R, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for Internation Blood and Marrow Tranplant Research Analysis. JCO 2016, 34:1-9.

LNH DEL MANTO

- Dentro de los linfomas no Hodgkin, el linfoma del manto es una enfermedad de pobre pronóstico.
- Con los tratamientos quimioterápicos no mieloablativos presenta una sobrevida media de 4 a 5 años, con una corta duración de la remisión y recaída dentro de los primeros 2 años.

Auto TCPH

- La consolidación temprana con autoTCPH es una estrategia recomendada para prolongar la SLE y SG, constituye el estándar de tratamiento como consolidación en pacientes jóvenes en 1ª RC, luego de inducción quimioterápica intensiva con altas dosis de citarabina y rituximab.
- El Grupo Nórdico y MD Anderson reportan a 6 años una tasa de SG entre el 61-70% y una tasa de SLE del 56%.

Alo TCPH

- Gracias al efecto injerto vs linfoma, el aloTCPH presenta menores tasas de recaída comparado con autoTCPH.
- Esto no se traduce en una mayor SG, dada la significativa MLE (20% en RIC vs 3% en autoTCPH), por lo que no se considera como tratamiento estándar en primera línea.
- Una estrategia válida sería reservar el aloTCPH como tratamiento de 2da línea en pacientes recaídos o refractarios post autoTCPH.
- El uso de DLI ante una recaída ha demosgtrado cierto beneficio

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH del manto

Estado de la Enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternat
1° RC	S	Exper	Exper	GNR
Recaída, sin TAMO previo	S	OC	OC	Exper
Recaída, con TAMO previo	GNR	S	S	OC
Refractario	GNR	OC	OC	Exper

Bibliografía

1. Dreyling M, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005;105:2677-2684.

2. Geisler CH, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive frontline immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008;112:2687-2693.

3. Tam CS, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood 2009;113:4144-52.

4. Fenske TS, et al. Autologous or Reduced-Intensity conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. J Clin Oncol. 2014 Feb 1;32(4):273-81. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2454. Epub 2013 Dec 16.

LINFOMAS T PERIFÉRICOS

- Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo heterogéneo de enfermedades con pronóstico adverso y respuestas muy diversas a los distintos esquemas de tratamiento quimioterápico, a excepción quizás del linfoma anaplásico a células grandes ALK+.
- Ningún estudio prospectivo aleatorizado ha definido al TCPH como la terapia *gold standard* para los LTP.
- Sin embargo, múltiples publicaciones han demostrado su gran utilidad, tanto en pacientes en primera remisión completa (1RC) como en pacientes recaídos/refractarios (R/R).
- El TCPH debe ser considerado como parte del tratamiento en la mayoría de los pacientes con LTP.

Auto TCPH

- El auto TCPH aumenta la SG y SLE
- El linfoma anaplásico a células grandes ALK+ constituye el único subtipo histológico no candidato *a priori* para recibir auto TCPH en 1ª RC, pero esta estrategia puede considerarse en pacientes con alto riesgo o IPI alto.
- Para todos los otros subtipos de LTP, el auto TCPH debe ser considerado como opción terapéutica si se alcanza 1ª RC o MBRP luego de la quimioterapia de inducción.
- Los distintos índices pronósticos (IPI, PIT, PIT modificado, etc.) han demostrado su utilidad en la práctica clínica diaria.
- En el contexto del paciente R/R, los resultados obtenidos con auto TCPH son claramente inferiores a los que se consiguen si el trasplante se realiza en pacientes con quimiosensibilidad o en RC.
- Los pacientes recaídos luego de un auto TCPH mostraron malas respuestas a un segundo trasplante.

Alo TCPH

- No existe suficiente evidencia para considerar al alo TCPH como parte del tratamiento de primera línea en LTP.
- Debe reservarse para los pacientes R/R o recaídos al auto TCPH.
- Sin embargo, en algunos subgrupos histológicos de muy mal pronóstico, como el hepatoesplénico o el asociado a enteropatías, puede considerarse la realización de un alo TCPH en primera línea.
- RIC reduce la MLE pero con mayor tasa de recaída.
- El estado de la enfermedad pre trasplante resulta de vital impacto en la sobrevida (a mayor remisión mejor SG y SLE).
- El desarrollo de EICH se acompaña de menor recaída, demostrando un fenómeno de injerto versus linfoma.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH células T

Estado de la Enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	OC/II	OC/II	OC/II	GNR
Recaída quimiosensible, ≥2ª RC	OC/II	S	S	OC/III
Refractario	GNR	OC/II	OC/II	GNR

Bibliografía

1. Moskowitz AJ, et al How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014; 123: 2636-2644.
2. Corradini P, et al. SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T-and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. *Ann Oncol* 2014; 00: 1-12.
3. D'Amore F, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma:

NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30(25): 3093-3099.

4. Foss F. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Hematology* 2013; 26: 43-56.
5. Rodríguez J, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from the Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007; 79(1): 32-38.
6. Reimer, P, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 106-113.
7. Yin J, et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2014; 131: 114-125.
8. Perrone G and Corradini P. Autologous Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphomas. *Seminars in Hematol* 2014; 51: 59-66.
9. Smith SM, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3100-3109.
10. Hamadani M, et al. Management of Relapses After Hematopoietic Cell Transplantation in T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Hematol* 2014; 51(1): 73-8

Linfoma de Hodgkin

TCPH autólogo

- La sobrevida de los pacientes con LH a mejorado sustancialmente lográndose altos porcentajes de curación (SLP a 5 años 80-95% en estadios iniciales y 70-85 % en estadios avanzados).
- De los pacientes recaídos/refractarios (R/R) pueden ser curados con quimioterapia de rescate seguido de trasplante autólogo un 50-60% de los pacientes, que demuestran quimiosensiblidad.
- Dos estudios randomizados mostraron beneficio en la SLE en el trasplante vs quimioterapia convencional para pacientes R/R, sin diferencias en la SG (30% de los pacientes que ingresaron en la rama de quimioterapia, recibieron un trasplante autólogo en recaídas subsecuentes).
- Estos resultados fueron reproducidos en distintos estudios no randomizados, estableciendo al TCPH autólogo como el tratamiento de elección LH R/R.
- Los pacientes refractarios, principalmente los refractarios primarios, presentan un pobre pronóstico aun con el trasplante.

Factores pronósticos pre TCPH

- Quimiosensibilidad al esquema de rescate.
- Refractariedad primaria.
- PET.
- Duración de la primera remisión (< 12 meses).
- Estadio III o IV a la recaída.
- Líneas de tratamientos previos.
- Enfermedad extranodal.
- Recaídos en zona irradiada.
- Estado funcional.
- Síntomas B.
- Masa voluminosa.
- IPS.
- Edad.

En los últimos años el PET se ha constituido como unos de los factores pronósticos más importantes. Un estudio negativo preTCPH se asocia a una mejor SG y SLE. Un estudio positivo sugiere la posibilidad de otras estrategias terapéuticas previo al trasplante.

Tandem autólogo/autólogo.

- En lo referente a esta modalidad existen pocos datos y los trabajos realizados demuestran resultados contradictorios.

TCH alogénico

Mieloablativo (MAC)

- El uso de trasplante alogénico MAC en pacientes con LH R/R ha sido abandonado. Numerosos trabajos demuestran resultados inferiores al TCPH autólogo en términos de SLE y SG.

Acondicionamiento de intensidad reducida (RIC)

- Los pacientes recaídos post trasplante autólogo y los que fallaron a la recolección de células autólogas podrían beneficiarse con esta modalidad terapéutica (MAC vs RIC: SLE a 1 año 23% vs 46%).
- El donante haploidéntico cobra importancia en ausencia de donante relacionado histoidéntico, por la facilidad de su obtención.

Tandem autólogo/alogénico

- Pocos datos, las experiencias existentes demuestran que es bien tolerado,
- Estudios con mayor cantidad de pacientes serían necesarios para sacar conclusiones.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LH

Estado de la Enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	GNR/I	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, no auto TCPH previo	S/I	D/III	D/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, auto TCPH previo	OC/III	S/II	S/II	OC/III
Refractaria	OC/III	Exper/II	Exper/II	Exper/III.

Bibliografia

1. Philippe Lewalle and Sebastian Wittnebel. Risk-adapted transplant strategies for high-risk Hodgkin lymphoma: are we there? Curr Opin Oncol. 28:390-397. 2016.
2. Sureda, A. Autologous and Allogeneic Stem Cel l Transplantation in Hodgkin's Lymphoma, Hematol Oncol Clin N Am. 21,2007,943-960.
3. Sibon, D. Single or tandem autologous stem.cell transplantation for firt-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by LYSA/SFGM.TC study group. Haematologica. 101(4): 474-481.2016.
4. Anderlini, P. Gencitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced. Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for relapsed and Reafractory Hodgkin Lymphoma. BBMT. 22 (2016) 1324-1340.
5. Schmitz, N. Long term follow up in relapsed Hodgkin´s Disease (HD): Updated result of the HD-R1 study comparing convencional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoetic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood an Marrow Transplantation (EBMT). JCO. 2005, vol 23.165, J1suplement.

6. Perales, M. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. BBMT. 21 (2015) 971-983.
7. Sirohi, B. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin´s lymphoma. Annals of Oncol. 19: 1312-1319, 2008.
8. Nieto, Y. Autologous Stemm Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin´s Lymphoma: Effect of the Specific High-Dose Chemotherapy Regimen on Outcome.
9. Younes, A. Hematology Am Soc, Hematol educ program, 2009, 507-519.
10. Sureda, A. Prognostic factors affecting long term outcome after stem cell transplantation on Hodgkin`s Lymphoma autografted after first relapsed. Annals of Oncology. 2005,16:625-33.
11. Moskowitz, C.H. High dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Bjh. 2010,148,890-897.
12. Gallamini, A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin Lymphoma. Haematologica,2010,-95 (7) 1046-1048.
13. Castagna, L. Allogeneic Stem Cell Transplantation compared with chemotherapy for poor-Risk Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant, 2009,15:432-438.
14. Sarina,B. Allogeneic transplantation improves the overall and progression free survival of Hodgkin Lymphoma relapsing after Autologous transplantation. Blood. 2010, 6 may, vol 115, Nº 18, 3671-3677.
15. Devillier, R. Positron emission tomography response at time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin´s lymphoma responding to prior salvage therapy. Haematologica. 2012;97(7): 1073-1079.

Mieloma múltiple (MM)

- Las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo luego de tratamiento de inducción (de preferencia con tres drogas, una de las cuales sea un inhibidor del proteasoma), constituye el tratamiento estándar en los pacientes recientemente diagnosticados y elegibles para trasplante.
- A pesar de que la introducción de nuevas drogas ha mejorado significativamente las respuestas en primera línea, se debe ofrecer a todo paciente candidato a trasplante la consolidación con TCPH, ya que posponer el mismo para la recaída es aún experimental.

Trasplante autólogo

- Forma parte de la primera línea de tratamiento, por lo cual, luego de 4 a 6 ciclos de inducción, debe efectuarse el mismo aunque el paciente no haya logrado la remisión completa.
- Los resultados del estudio del PETHEMA, sostienen el uso del auto TCPH en primera línea aun en la era de los nuevos agentes (bortezomib, talidomida, lenalidomida).
- El auto TCPH en 1ª línea vs en recaída es comparable en cuanto a la SG, sin embargo la indicación temprana fue superior en cuanto a la calidad de vida y mejora la respuesta obtenida en la inducción.

Tandem autólogo/autólogo:

- Implica realizar en forma programada un segundo curso de altas dosis de quimioterapia seguida de TCPH dentro de los 180 días de efectuado el primero.
- El beneficio se ve en especial en pacientes que no alcanzaron remisión completa (RC) o MBRP.
- Se podría intentar recolectar suficiente cantidad de células como para dos trasplantes en todos los pacientes elegibles para TCPH, o eventualmente hacerlo en aquéllos con enfermedad de alto riesgo.

Tandem autólogo/alogéneico

- El auto TCPH seguido de alo TCPH con RIC se asocia a menor recaída que el doble auto TCPH, pero con mayor mortalidad.
- Podría ser considerado en pacientes jóvenes con enfermedad de alto riesgo que cuenten con un donante.

Segundo trasplante autólogo

- Considerar en pacientes que presentaron una recaída alejada (al menos 2 años) luego del primer trasplante autólogo.

Trasplante Alogeneico,

- Es una opción de tratamiento para pacientes jóvenes con enfermedad recaída temprana post-autólogo (dentro del 1er año), siempre que pueda lograrse al menos muy buena respuesta parcial antes del mismo.
- De todas formas en ninguna línea está claramente establecido el rol del trasplante alogeneico.

Mantenimiento post trasplante

- Consiste en administrar dosis bajas y prolongadas de una droga con el fin de prolongar el tiempo a la recaída de la enfermedad.
- Algunos estudios con inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida) muestran además prolongación en la SG.
- Los inhibidores de porteasoma mejoran la SLE, aunque no se ha logrado demostrar que prolonguen la SG.
- No está claro cuál debe ser la duración del mantenimiento (por definición debería ser indefinida). Las principales "contras" son la toxicidad (polineuropatía para talidomida, citopenias y segundas neoplasias para lenalidomida) y el costo.
- El mantenimiento limitado en el tiempo (1 a 3 años), puede actuar a modo de consolidación, mejorando las respuestas post trasplante.

Acondicionamientos

Autólogo:

Melfalán 200 mg/m^2.

Melfalán 140 mg/m^2 (>65 años o depuración de creatinina <50 ml/h). La insuficiencia renal NO contraindica el autoTCPH, aunque requiere ajuste de dosis (140 – 100 mg/m^2) y coordinación de la diálisis si fuera necesario PRE infusión de CPH.

Alogeneico

Fludarabina + Melfalán

Busulfan + Melfalán

Resumen de las indicaciones en Mieloma múltiple

Estado de la Enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1ª RC/RP	S	GNR	GNR	GNR
2 ª RC/RP	S	OC (I)	OC (II)	GNR.
Refractario	OC	OC	OC	Exper.

Tandem AUTÓLOGO/AUTÓLOGO	Opción clínica (II)
Tandem AUTÓLOGO/AloRIC	Opción clínica (II)

Bibliografía

1. Attal M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple mieloma: Intergroup Français du Myelome. N Engl J Med. 1996; 335:91-97.
2. Attal M, et al. Single vs double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Eng J Med 2003; 349:2495-2502.
3. Child JA, et al. High-dose chemotherapy with hematopoyectic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Eng J Med. 2003; 348:1875-1883
4. Barlogie B, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemotherapy for multiple mieloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. J Clin Oncol. 2006; 24: 929-936.
5. Stewart AK, et al. How I treat multiple myeloma in younger patients. Blood 2009; 114:5436-5443
6. Kyle RA, et al, Treatment of multiple mieloma: a comprehensive review, Clinical Cancer Reviews. December 2009.
7. Bladé J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation beyond 2010. Blood; 115:3655-3662.
8. Rotta M, et al. Long term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. Blood. 2009; 113: 3383-3391
9. Bruno B, et al. Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. Blood. 2009; 113: 3375-3382.
10. San Miguel JF. J Clin Oncol. 2009 sep 28 (Epub ahead of print)
11. Quazilbash MH, et al. Second autologous or allogenic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. Cancer 2006; 106 (5): 1084-9.
12. Ljungman P, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and inmune: current practise in Europe 2009.
13. Palumbo et al. Melphalan 200 mg/m vs Melphalan 100mg/m in newly diagnosed myeloma patients. Blood 2009; 115Nº 10:1873-1879
14. Lahuerta JJ, et al. Busulfan 12 mg/kg plus Melphalan 140mg/m vs Melphalan 200 mg/m as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the TEPHEMA/GEM 2000 study. Haematologica 2010, epub ahead of print
15. Boesler B, et al. Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:1187-1191
16. Hostein SA, et al. Management of relapsed multiple myeloma after autologous stem cell transplant. Biol blood marrow transplant 21 (2015) 793-798.
17. Fermand JP, et al. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in myeloma multiple: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998; 92: 3131-3136.
18. Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple mieloma. N Eng J Med 2014; 371:895-905
19. Olin RL, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvataje therapy for relapsed multiple mieloma. Bone Marrow Transplant 2009; 43:417-422.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

Inmunodeficiencia severa combinada (SCID)

- Incidencia 1 en 75.000 nacidos vivos.
- Los fenotipos inmunológicos de SCID:
  - T-/B-/NK-
  - T-/B-/NK+
  - T-/B+/NK-
  - T-/B+/NK+
- En las últimas dos décadas se ha identificado la base genética de las diferentes formas de SCID, lo que conduce a modificaciones en la estrategia de trasplante dependiente del defecto subyacente.
- La supervivencia en pacientes con SCID depende de la rápida reconstitución de las células T, sin trasplante la mayoría de los niños mueren en el primer año de vida.
- Los principales factores que influyen en el resultado del trasplante:
  - El tipo de donante (DR mejor resultado)
  - El tipo de SCID, (T-B- tienen un resultado más pobre)
  - Co-morbilidad previa
  - Edad en el trasplante (<6 meses con un mejor resultado)
  - Cuando el trasplante es relacionado con hermano, es posible realizarlo sin profilaxis GVHD, con trasplante no relacionado se recomienda hacer algún tipo de profilaxis.

Acondicionamientos:

- Dependiendo del inmunofenotipo los regímenes más utilizados son:
  - Sin condicionante
  - RIC: busulfán / fludarabine; treosulfán / fludarabine
  - Alemtuzumab (recomendado en los fenotipos NK+)

Inmunodeficiencia no severa combinada:

- Deficiencias T
- Deficiencias del CD40 ligando
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Desórdenes linfoproliferativos ligados al X
- Síndromes hemofagocíticos
- Desórdenes inmunorregulatorios

Acondicionamientos

- Los pacientes con inmunodeficiencias no SCID requieren en general un régimen de acondicionamiento para lograr el injerto.
- Muchos niños tienen comorbilidades significativas en el momento del trasplante y los MAC basados en busulfán / ciclofosfamida pueden estar asociados con una toxicidad significativa.
- Las alternativas recientes incluyen:
  - Remplazo de la ciclofosfamida por fludarabina, que parece ser mejor tolerada
  - Sustitución del busulfán por un análogo estructural, el treosulfán, que es similarmente inmuno- y mielo-supresivo, pero no causa la enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD)

Bibliogafía

1. Veys P. Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2010; 30: 103–124.
2. Gennery AR, et al. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 602–610.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

- Los errores innatos del metabolismo, o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo diverso de enfermedades que surgen de defectos genéticos en enzimas lisosomales o función peroxisomal.
- Las enzimas lisosómicas son hidrolíticas y se almacenan en orgánulos celulares llamados lisosomas. Los peroxisomas son organelas subcelulares implicadas en el metabolismo de los lípidos.
- Estas enfermedades se caracterizan por procesos sistémicos devastadores que afectan la función neurológica y cognitiva, el crecimiento y el desarrollo y el estado cardiopulmonar.
- El inicio en la infancia o la primera infancia suele ir acompañado de un rápido deterioro y asociado con la muerte temprana.

Enfermedades lisosomales

- A pesar de que el trasplante en enfermedades lisosomales se ha realizado durante más de 30 años, la eficacia del HSCT es difícil de evaluar debido al número limitado de casos, amplia gama de heterogeneidad clínica y a la ausencia de un buen registro funcional para un adecuado seguimiento a largo plazo.
- En los casos en los que se presenta daño al sistema nervioso central irreversible, el TCPH está contraindicado.

Enfermedades peroxisomales

- La adreno leucodistrofia es un trastorno peroxisomal ligado a X que implica la beta-oxidación defectuosa de ácidos grasos de cadena muy larga.
- De los cuatro patrones clínicos el X-ALD, el que tiene compromiso cerebral es el único que tiene indicación de trasplante.
- Aproximadamente el 40% de los niños genéticamente afectados desarrollarán X-ALD cerebral. La progresión resulta en discapacidad severa, demencia y muerte en un período de meses.

Indicación de trasplante

- Pacientes con evidencia definitiva temprana de enfermedad cerebral determinada por resonancia magnética sin signos clínicos.
- De presentar una enfermedad clínicamente evidente, la naturaleza rápidamente progresiva de la condición impide un resultado exitoso de trasplante en la mayoría de los casos.
- Se ha demostrado que la presencia de anomalías en la resonancia magnética cerebral y la presencia o ausencia de realce con gadolinio es de valor pronóstico.
- El trasplante no tiene ningún efecto sobre la disfunción suprarrenal y los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga.
- La crisis suprarrenal puede precipitar una profunda disminución de la función del SNC, al igual que el EICH, por lo que la compatibilidad debe se estricta.

Acondicionamientos

- Históricamente el régimen estandarizado de acondicionamiento fue busulfán / ciclofosfamida y la médula ósea como una fuente preferida.
- Recientemente fueron introducidos regímenes reemplazando la ciclofosfamida por la fludarabina, y el busulfán por treosulfán con el monitoreo terapéutico, observándose mejores resultados.

Bibliografía

1. Boelens JJ, et al. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. Pediatr Clin North Am 2010; 57: 123–145.

HEMOGLOBINOPATÍAS

- Hay dos hemoglobinopatías con indicación de TCPH:
  - o Talasemia mayor
  - o Drepanocitosis

Talasemia mayor

Factores pronóstico (Grupo de Pesaro)

- Calidad de quelación recibida durante toda la vida antes del trasplante (regular versus no regular);
- Hepatomegalia (>2 cm por debajo del margen costal);
- Presencia de cualquier grado de fibrosis hepática en el examen de biopsia hepática pre-trasplante.
- La terapia de quelación transfusional es la clave para un trasplante exitoso (SG sin sobrecarga de hierro >90% vs <50%).

Acondicionamientos

- Históricamente el condicionamiento se basa en esquemas Bu/Cy
- En el grupo de alto riesgo, después de reducir la intensidad del acondicionamiento (ciclofosfamida de 200 mg / kg a 120 mg / kg), la mortalidad relacionada con el trasplante persistió en 18%, pero el riesgo de recurrencia de talasemia aumentó en un 30% .
- Los pacientes adultos tienen alta mortalidad relacionada con el trasplante (35%) y riesgo muy limitado de recurrencia de talasemia.

Drepanocitosis

- La SCD sintomática es una indicación clara para el trasplante, pero si ya se ha producido un daño irreversible en un órgano vital, el papel del trasplante es cuestionable.
- La pregunta clave es, por lo tanto, identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad sintomática.
- Se han propuesto diversos métodos para identificar a estos pacientes, todos basados en características clínicas o en eventos que ya han ocurrido, pero no se han desarrollado criterios definitivos acordados.

Acondicionamientos

- Bu/Cy
- Recientemente, se ha publicado un ensayo exitoso en un pequeño número de pacientes adultos con anemia falciforme (n = 11) con 300 cGy de irradiación corporal total y alemtuzumab

Bibliografía

1. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 456–462.
2. Chiesa R, et al. Unpredictability of iv Busulfan pharmacokinetics in children undergoing hematopoietic stem cell transplant for advanced beta thalassemia: Limited toxicity with a dose adjustment policy. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 622–628.
3. Bertaina A, et al. The role of reduced intensity preparative regimens in patients with thalassemia given hemopoietic transplantation. Ann N Y Acad Sci 2010; 1202: 141–148.
4. Bernaudin F, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood 2007; 110: 2749–2756.

TUMORES SÓLIDOS PEDIÁTRICOS

- Neuroblastoma

- El neuroblastoma de alto riesgo es la única patología en la que se ha podido demostrar mediante estudios aleatorios la superioridad del trasplante frente a la quimioterapia convencional.
- El enfoque actual consiste en una inducción con poliquimioterapia, recolección de PBSC, cirugía extensiva al sitio del tumor primario, megadosis de quimioterapia con rescate autólogo , radioterapia local y mantenimiento con ácido 13-cis retinoico.

Indicaciones

Pacientes en primera línea de tratamiento

- 18 meses al diagnóstico
- Enfermedad metastásica generalizada
- MycN amplificado

Pacientes en recaída

- >18 meses
- N-Myc amplificado
- Previamente no trasplantado

Acondicionamientos

- Bu/Mel (European High-Risk Neuroblastoma Study -1/SIOPEN)
- Los regímenes en tándem no han demostrado superioridad y sí mayor toxicidad

- Sarcoma de Ewing

Indicaciones

- Volumen de tumor primario superior a 200 ml
- Más de un sitio óseo
- Metástasis de médula ósea
- Metástasis pulmonares

Acondicionamientos

- Bu/Mel (Euro-Ewing III/IV)
- No ha sido demostrada la superioridad del trasplante alogénico aunque algunos grupos han publicado un efecto favorable contra tumor

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Indicaciones

- **Meduloblastoma de alto riesgo** (metástasis primaria / recaída):
  >3 años con radioterapia
  < de 3 años *Baby protocol* (sin radioterapia modalidad en tándem)
- **PNET metastásico** en el momento del diagnóstico o con características adicionales de alto riesgo como resección incompleta o edad temprana (menores de 3 ó 5 años)
- **Infantes** (<4 años) con tumores cerebrales malignos

Acondicionamientos

- Esquema COG: tandem en *Baby protocol* (busulfán y melfalán repetitivo)
- Esquema SIOP : Vp16 / Tiotepa / Mel

Bibliografía

1. Matthay KK, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's oncology group study. J Clin Oncol 2009; 27: 1007–1013.
2. Ladenstein R, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. J Clin Oncol 2010; 28: 3284–3291.
3. Finlay JL, Massimino M. A consensus and state-of-the-art workshop: Marrow ablative chemotherapy with hematopoietic cell rescue for malignant brain tumors of childhood and adolescence. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 634.

SÍNDROMES DE FALLA MEDULAR CONGÉNITA

- La anemia aplásica es una enfermedad rara en los niños, más comúnmente idiopática.
- Los síndromes hereditarios de insuficiencia medular deben ser considerados tanto en niños como en adultos antes de la institución de cualquier plan de tratamiento terapéutico.
- La inestabilidad genómica en presencia de agentes clastogénicos es el sello distintivo de la anemia de Fanconi.
- La desregulación marcada de los telómeros es característica de la disqueratosis congénita.
- Las mutaciones que afectan la función ribosomal se asocian con el síndrome de Schwachman-Diamond y la anemia Diamond-Blackfan.

- Anemia de Fanconi

- El diagnóstico se confirma con test de DEB que muestra rupturas cromosómicas
- Otras pruebas
  - o Estudio del ciclo celular mostrando un paro G2 / M aumentado por incubación con agentes clastogénicos
  - o Alteraciones citogenéticas (cromosomas 1, 3, 7, 5, 8 y 11 las más frecuentes) en una leucemia o síndrome mielodisplásico, con clínica de síndrome de Fanconi.
- Nuevas pruebas no para uso rutinario
  - o Ubiquitinación de FANCD2: esta prueba es específica y sensible, se busca en fibroblastos cutáneos para confirmar la existencia de mosaicismo.
  - o Identificación del grupo de complementación con vectores retrovirales o lentivirales.
  - o Secuenciación e identificación de la mutación. Esta prueba es útil para el diagnóstico preimplantación y posiblemente para evaluar el pronóstico.

Indicación

- El HSCT es la única terapia curativa para las manifestaciones hematológicas de FA, incluyendo anemia aplásica, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda.

Acondicionamientos

- Debido a la altisima sensibilidad a la toxicidad de los regímenes habituales de quimioterapia y radiación utilizados en la preparación para el TMO, normalmente se usan dosis reducidas.
- El fracaso del injerto, históricamente un impedimento importante para el trasplante de FA, se ha mejorado en gran medida mediante el uso de fludarabina.

- Disqueratosis congénita

- Síndrome de insuficiencia medular progresiva caracterizado por la tríada de hiperpigmentación reticulada de la piel, distrofia de uñas y leucoplasia oral.
- Existe evidencia de disfunción de telomerasa, deficiencia de ribosomas y disfunción de síntesis de proteínas. Todos tienen telómeros anormalmente cortos para su edad, según lo determinado por citometría de flujo multicolor fluorescencia hibridación in situ sobre subconjuntos de glóbulos blancos.

Indicación

- el trasplante es el único tratamiento curativo
- La mortalidad temprana se asocia con insuficiencia medular, infecciones, complicaciones pulmonares o enfermedad maligna.
- Los resultados a largo plazo son decepcionantes debido a los efectos tardíos graves (vasculitis difusa y fibrosis pulmonar).
- Es común la pérdida del injerto, EICH, sepsis, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática y enfermedad veno-oclusiva.

Acondicionamientos

- Los RIC se están estudiando en algunas instituciones y pueden mejorar el resultado a largo plazo.

- Anemia de Blackfan-Diamond

- Anemia arregenerativa constitucional crónica.
- Herencia autosómica dominante y recesiva.
- Parece ser el resultado de la insuficiencia de una proteína ribosómica.
- Los pacientes suelen ser tratados con transfusiones y esteroides y al menos el 50% de los pacientes responden.

Indicación

- Los pacientes con DBA que son dependientes de transfusiones o desarrollan otras citopenias tienen indicación de trasplante.
- Los datos del registro Diamond-Blackfan estadounidense revelan una supervivencia global del 77,3% para el trasplante relacionado y del 31,5% para donantes alternativos.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, generalmente incluyendo busulfán, Cy y ATG.
- La quelación de hierro muy agresiva es altamente recomendable.

Bibliografía

1. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. Haematologica 2010; 95: 1236–1240.
2. MacMillan JM, et al. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? Br J Haematol 2010; 149: 14–21.
3. Bizzetto R, et al. On behalf of Eurocord and SAA WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. Haematologica 2011; 96: 134–141.

Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA (EICHa)

La EICHa es la principal causa de morbimortalidad relacionada al trasplante alogéneico. Es una enfermedad sistémica que compromete la piel, mucosa gastrointestinal, ductos biliares y hepatocitos y en menor medida ojos, médula ósea, pulmones y riñones. Es producida por una respuesta inmunológica de las células T del donante, contra los antígenos del receptor.

La incidencia del EICHa se encuentra directamente relacionada con el grado de discordancia (*mismatch*) entre las proteínas HLA del donante y las del receptor, siendo del 35-45% en trasplante relacionado con HLA idénticos y algo mayor en TCPH no relacionados.

Factores de riesgo

Grado de disparidad HLA: *mismatch* o donante no relacionado > no *mismatch*, alosensibilización del donante (mujeres con embarazos previos o transfusiones), disparidad sexo (donante mujer-receptor varón), régimen de acondicionamiento (régimen mieloablativo > régimen intensidad reducida), origen de las células progenitoras hematopoyéticas (sangre periférica > médula ósea > cordón umbilical), cantidad de linfocitos T del inóculo (sin depleción > depleción parcial > depleción total), selección CD34+ (>celularidad > riesgo), tipo de profilaxis (sin profilaxis > ciclosporina o metotrexato > ciclosporina + metotrexato > depleción linfocitos T), edad del paciente y donante (> edad > riesgo).

Clasificación

Clásicamente la EICH se clasificaba en aguda o crónica, según se presentara antes o después de los 100 días de la infusión. Actualmente se clasifica según signos clínicos de aguda o crónica:

	Categorías	Tiempo de Inicio	Signos de EICHa	Signos de EICHc
Agudo	Clásico	≤ 100 días	SÍ	NO
Agudo	Recurrente, persistente o tardío	> 100 días	SÍ	NO
Crónico	Clásico	Sin límite de tiempo	NO	SÍ
Crónico	Superposición	Sin límite de tiempo	SÍ	SÍ

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico de EICHa se realiza generalmente basándose en la clínica, una vez descartados otros diagnósticos diferenciales. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido por el tracto gastrointestinal y el hígado.

Piel

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Rash máculopapular, a predominio de palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello y hombros. Formas severas: símil a necrólisis epidérmica tóxica	Biopsia: degeneración vacuolar, disqueratosis, queratinocitos apoptóticos, infiltración linfocitaria perivascular y linfocitos en unión dermoepidérmica	Reacciones a drogas (antibióticos, quimio/radioterapia). Exantemas infecciosos

(*) La biopsia cutánea no predice severidad de la enfermedad, tiene un rol limitado en el manejo y nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.

Gastrointestinal

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Tracto superior: náuseas, vómitos, anorexia, saciedad precoz, dolor abdominal. Pérdida de peso. Tracto inferior: diarrea secretora . En casos severos puede ser hemorrágica por úlceras e íleo. Dolor abdominal.	Endoscopía alta con biopsia del antro gástrico. Colonoscopía o rectosigmoidoscopía Biopsia: necrosis del epitelio glandular y dilatación focal. Pérdida de las glándulas/criptas. Ulceración focal o difusa de la mucosa.	Tracto superior: toxicidad por drogas, infecciones x herpes, H. pylori. Tracto inferior: infecciones por CMV, adenovirus y rotavirus, Clostridium difficile, giardiasis, drogas como el micofenolato y magnesio.

(*) Las biopsias suelen ser necesarias para el diagnóstico.

Hígado

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Ictericia. Colestasis (FAL, ɣGT y colesterol elevados). Hepatomegalia.	Biopsia (*): infiltración linfocitaria en áreas portales, pericolangitis, destrucción de ductos biliares.	SOS. Infecciones virales. Toxicidad por drogas. Sepsis. Sobrecarga de hierro.

(*) Si es dificultoso realizar biopsias hepáticas por plaquetopenia, podría estar indicada la biopsia transyugular si es necesaria.

Se ha descripto la afección de otros órganos por EICHa, aunque su presentación es mucho menos frecuente. A nivel del sistema hematopoyético puede desarrollar atrofia tímica, citopenias (plaquetopenia principalmente). El compromiso ocular se ha manifestado con fotofobia, conjuntivitis hemorrágica y lagoftalmos.

Gradación clínica

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema maculopapuloso < 25% superficie corporal.
	++	Eritema maculopapuloso 25-50% superficie corporal.
	+++	Eritrodermia generalizada.
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación.
Hígado	+	Bilirrubina entre 1 y 3 mg/dl
	++	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dl
	+++	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dl
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl
Intestino	+	Diarrea 500-1000 ml/día (o 30 ml/kg).
	++	Diarrea 1000-1500 ml/día (o 60 ml/kg).
	+++	Diarrea > 1500 ml/día (o 90 ml/kg).
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal.

Grado	Piel		Hígado		Intestino	AEG
Grado I	+ / ++	y	0	y	0	0
Grado II	+ / ++ / +++	y	+	y/o	+	+
	+++ aislada			o	+ por biopsia	
Grado III	++ / +++	y	++ / +++	y/o	++ / +++	++
Grado IV	++ / +++ / ++++	y	++ / +++ / ++++	y/o	++ / +++ / ++++	+++

AEG: afección del estado general

Tratamiento

La decisión de comenzar tratamiento sistémico depende, no sólo de la severidad clínica, sino del tiempo de progresión. Asi, la EICH rápidamente progresiva requiere tratamiento urgente.

La sobrevida se correlaciona directamente con la respuesta al tratamiento inicial.

La literatura sólo soporta el uso de prednisona o metilprednisolona para el tratamiento de primera línea de la EICHa. El resto de las drogas utilizadas para primera y segunda línea carecen de evidencia suficiente para una recomendación específica.

El grado I de EICHa se maneja con tratamiento tópico y optimización de las dosis de los inhibidores de calcineurina. Los grados II a IV, con tratamiento sistémico y tópico.

Tratamiento sistémico de primera línea

Metilprednisolona 2 mg/kg/día EV o prednisona 2 a 2,5 mg/kg/día oral.

Continuar con los inhibidores de calcineurina utilizados en dosis terapéuticas (mantener niveles plasmáticos de ciclosporina alrededor de 200 ng/ml y tacrolimus 10-15 ng /ml)

Las excepciones como EICHa del tracto gastrointestinal superior (anorexia, náuseas, vómitos y dispepsia) o EICHa grado IIa (*rash* cutáneo < 50% sin progresión en las primeras 24 hs; bilirrubina < 3 mg/dl, diarrea < 20 ml/kg/día sin hemorragia ni cólicos): se tratan con dosis más bajas de corticoides sistémicos y mantenimiento con esteroides tópicos: metilprednisolona 1 mg/kg/dia y beclometasona oral, 8 mg/día o budesonida 3 mg c/12 hs.

Disminución y duración óptimas del tratamiento estándar no definida. Ajustarlo a la resolución o persistencia de la EICH, comenzando el descenso en cuanto el paciente muestre mejoría, para minimizar los efectos adversos de los corticoides.

Los brotes o exacerbaciones durante el descenso de esteroides no deben considerarse refractariedad al tratamiento y se manejan con aumento a la dosis previa.

Tratamiento de soporte

EICHa gastrointestinal: reposo intestinal (período corto), dieta de bajas calorías con ácidos grasos de cadena corta (si tolera la vía oral), nutrición parenteral total, opiáceos, octeotride en dosis escalonadas (en diarrea > 1 litro).

EICHa de piel: cremas hidratantes, triamcinolona 0,1% tópico 3 veces al día, hidrocortisona 0,1% tópico (para *rash* facial) 3 veces al día, tratamiento estándar de bullas y ulceras, como en quemado.

Medidas generales: profilaxis antifúngicas, virales y bacterianas

Evaluación de respuesta

Debe evaluarse a las 48 a 72 hs para definir el tratamiento a seguir. La respuesta al tratamiento inicial, es crucial para el pronóstico.

Respuesta completa (RC): resolución completa y sostenida de todas las manifestaciones de EICH en todos los órganos, sin necesidad de otros tratamientos.

Respuesta parcial (RP): mejoría en el estado de todas las manifestaciones iniciales, sin resolución completa y sin empeoramiento en ningún otro órgano.

No respuesta (NR): el mismo grado de afección a pesar del tratamiento o progresión en algún órgano o la muerte antes de la evaluación.

Progresión: Empeoramiento en 1 ó más órganos, sin mejoría en ninguno.

SI OCURRE PROGRESIÓN A LOS 3 DÍAS, NO RESPUESTA A LOS 7 DÍAS O RESPUESTA PARCIAL A LOS 14 SE CONSIDERA REFRACTARIO Y SE DEBE PASAR A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.

Terapia de segunda línea para el tratamiento de EICHa

Se sugiere iniciar cuando después de tres días de tratamiento con agentes de primera línea se observa progresión de los síntomas, cuando se alcanza una semana con persistencia de las manifestaciones en EICH agudo grado III, o cuando la sintomatología persiste por más de dos semanas en EICHa grado II.

Un metanálisis que involucra 29 estudios evaluando distintos agentes y combinaciones de los mismos como terapia de segunda línea, determina que en la evaluación de sobrevida a 6 meses, no hay soporte para que cualquier agente utilizado sea más efectivo en el control de la enfermedad, ni otorgue superioridad en la tasa de respuesta.

Los agentes seleccionados se añadirán a la terapia iniciada con esteroides y al inhibidor de calcineurina.

Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción: inhibidor no competitivo de IMPDH, el paso limitante de la velocidad para la síntesis de purina de novo del que los linfocitos dependen.

Toxicidad: citopenia relacionada con la dosis y toxicidad gastrointestinal.

Tasas de respuesta entre el 42-72%. Mejores resultados en EICH cutáneo.

Efectos adversos: reactivación viral moderada a alta, especialmente si se utiliza con altas dosis de esteroides.

Timoglobulina

Mecanismo de acción: permitiría reducir las células T de la circulación, su activación y actividades citotóxicas.

Toxicidad: su aplicación debe ser monitoreada de cerca por la anafilaxia o síndrome de liberación de citoquinas, siendo éste último más frecuente en velocidades de infusión <6 horas. La premedicación incluye esteroides.

Trombocitopenia e infecciones oportunistas son comunes. La reactivación viral es muy alta, tanto de adenovirus, VEB y CMV, lo que limita su efectividad terapeutica.

Fotoféresis extracorpórea (ECP)

Mecanismo de acción: apoptosis directa de leucocitos (especialmente linfocitos). La reinfusión de estas células parece generar respuestas tolerogénicas por mecanismos que han incluido la interferencia con la maduración de células dendríticas, la modulación de la producción de citoquinas, y expansión de las células T reguladoras

Efectos adversos: comprende la necesidad de un circuito extracorpóreo, hipocalcemia debido a la necesidad de anticoagulante, citopenia leve, y los asociados al uso de catéteres venosos centrales.

Ninguna interacción con el uso de otros agentes resulta significativa.

La reactivación viral no se ve incrementada.

Resultados en piel mejores que en hígado y en éste mejores que a nivel gastrointestinal.

Limitante: ECP requiere traslado a centros que no siempre se encuentran cercanos al que se trata el paciente durante meses, debiendo concurrir 3 veces la primer semana, 2 por semana (semanas 2-12) y luego 2 veces cada 4 semanas.

Alto costo.

Sirolimus

Mecanismo de acción: se une a FK-complejo de unión de proteínas y bloquea la mTOR, en última instancia, causando la detención del ciclo celular en G1. Las células T son los más sensibles.

Toxicidad: de mayor relevancia clínica se incluyen: citopenia reversible, hipertrigliceridemia, nefrotoxicidad (MAT o síndrome urémico hemolitico) y neurotoxicidad (púrpura trombótica trombocitopénica) cuando se combina con inhibidores de la calcineurina. Menos comunes son las elevaciones de transaminasas, edema, artralgias y neumonitis no infecciosa.

Reducir dosis de sirolimus cuando se combina con voriconazol, posaconazol y fluconazol.

Sirolimus puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis si se utiliza junto con inhibidores de la HMG-CoAreductasa. Niveles plasmáticos objetivo de 3-12 ng / ml, pero debe ser <10 ng/ml cuando se combina con un inhibidor de la calcineurina.

Tasas de respuesta entre el 50 y 60%.

Infliximab

Mecanismo de acción: anticuerpo quimérico murino/humano monoclonal que se une con alta afinidad a la membrana de TNFa que da como resultado aclaramiento de TNFa y células T circulantes.

Efectos colaterales: aumento de la reactivación viral de EBV, adenovirus, y CMV. Mayor incidencia de infecciones fúngicas.

Mejores resultados en EICH gastrointestinal.

Administración vía EV en dosis de 10 mg/kg/semana durante al menos 4 dosis.

Etanercept
Mecanismo de acción: este agente se une de forma específica al TNF, lo bloquea e inhibe su mecanismo de acción.
Carece de interacciones significativas con otras drogas.
Efectos adversos: alta reactivación de infecciones oportunistas.
La administración subcutánea se realiza dos veces por semana durante 8 semanas a una dosis de 0,4 mg/kg por dosis (dosis máxima: 25 mg).

Pentostatina
Mecanismo de acción: análogo de los nucleósidos que actúa en forma indirecta, ya que inhibe la ruta de degradación de las purinas.
La toxicidad más peligrosa es la mielosupresión.
No genera interacciones significativas con el uso de otras drogas.
Promueve reactivación viral significativa; genera mayor incidencia acumulada global de infecciones graves/mortales en comparación con MMF o etanercept de acuerdo al estudio aleatorizado de fase II BMT CTN 0302.
Administración: 1,5 mg/m^2 EV en el día 1 a 3 y 15 a 17.

Bibliografía

1. Paul J Martin et al. First and Second Systemic Treatment of Acute Graft vs Host Disease: Recomendation of the American Society of Blood and Marrow Trasplantation. Biology of Blood and Marrow Trasplantation.2012; 18:1150-1163.
2. H Joachim Deeg. How I Treat Refractory Acute GVHD. Blood.2007; 109(10):4118-4126.
3. Fiona L Dignan et al. Diagnosis and Managment of Acute Graft vs Host Disease. British Journal of Hematology.2012; 158:30-45.
4. George B Mc Donald. How I Treat Acute Graft vs Host Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver. Blood.2016;1127(12):1544-1550

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICHc)

EICHc es una complicación grave que se presenta en un 30 a 70% de los receptores de TCPH.
Los factores de riesgo para desarrollar EICHc son:

- Enfermedad injerto versus huésped aguda (EICHa) previa grado II-IV, disparidad de HLA, TCPH no relacionado, donante mujer-receptor hombre, TCPH con células madre de sangre periférica, TCPH sin depleción de linfocitos T.

Teniendo en cuenta la forma de presentación, la EICHc puede clasificarse como:

- **De novo:** sin EICHa previa (35%)
- **Quiescente:** posterior a EICHa resuelta (30-40%)
- **Progresiva:** evolución de EICHa sin resolución (20-35%)

Clasificación (NIH 2005): ver capítulo de EICH agudo
Con el fin de establecer criterios estándares de diagnóstico de EICHc el NIH en su consenso del año 2005 agrupa las manifestaciones clínicas en cuatro categorías:

- Signos diagnósticos: manifestaciones que establecen el diagnóstico sin necesidad de otro test.
- Signos distintivos: manifestaciones no encontradas en EICHa, no son suficientes para hacer el diagnóstico, requieren confirmación con otro test o compromiso de otro órgano.
- Signos comunes: manifestaciones que están presentes tanto en EICHa como crónico.
- Otras: no específicos de EICHc, no pueden ser usados para definir el diagnóstico.

Para establecer el diagnóstico de EICHc se requiere:

- Al menos una manifestación clínica diagnóstica o
- Una manifestación clínica distintiva más una biopsia informada como probable, test de laboratorio o prueba que confirme el diagnóstico, en el mismo u otro órgano.

1. Manifestaciones clínicas por órgano

Las manifestaciones clínicas pueden compromter uno o varios órganos.

Tabla 1. Signos y síntomas de EICH crónica

Órgano o sitio	Diagnóstica	Distintiva	Otras	Comunes
Piel	Liquen plano Esclerosis Morfea Poiquiloderma Liquen escleroso	Despigmentación Lesiones papuloescamosas	Alt. sudoración Ictiosis Queratosis pilaris Hipopigmentación Hiperpigmentación	Eritema *Rash* maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia Onicolisis Pérdida de uñas Grietas		
Cabello		Alopecia cictatrizal y no cicatrizal Lesiones escamosas	Afinado Canoso Opaco	
Boca	Liquen plano	Xerostomía Mucocele Atrofia Pseudomembranas Úlceras		Gingivitis Mucositis Eritema Dolor
Ojos		Ojo seco Conjuntivitis cicatrizal Queratoconjuntivitis seca	Fotofobia Hiperpigmentacion periorbital Blefaritis	
Genitales	Liquen plano Liquen escleroso Mujeres: estrechez vaginal Hombres: Fimosis Cicatrices o estenosis meato/uretral	Erosiones Fisuras Úlceras		
Tracto gastrointestinal	Membranas esofágicas con estenosis en el 1/3 superior y medio		Insuficiencia pancreática exógena	Anorexia Náuseas Vómitos Pérdida de peso
Hígado				FAL, BT y TGP > 2 del normal
Pulmón	Diagnóstico histológico de bronquiolitis obliterante	Atrapamiento aéreo y bronquiectasias en la TAC	Neumonía criptogénica organizada Enfermedad restrictiva	

Músculos Fascias Articulaciones	Fascitis Rigidez articular	Miositis o Polimiositis	Edemas, calambres Artralgias, artritis	
Hematopoyético Inmune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo e hipergamaglobulinemia Autoanticuerpos	
Otros			Serositis Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia Cardiomiopatía Trastornos de conducción	

2. Histopatología en EICHc

Las biopsias son necesarias para confirmar el diagnóstico cuando:

- Existen características clínicas no diagnósticas.
- Existen diagnósticos alternativos.
- Dificultad en la valoración clínica por presencia de comorbilidades.

3. Gradación clínica

El Consenso del NIH (Filipovich y col, 2005) propuso una clasificación, con un índice clínico que va de 0 a 3 (valora compromiso funcional):

4. Valoración de la gravedad de la EICHc por órganos:

PUNTUACIÓN	**Índice 0**	**Índice 1**	**Índice 2**	**Índice 3**
ESTADO GENERAL ☐ **KPS-ECOG-LPS**	☐ Sin síntomas y totalmente activo (ECOG 0, KPS)	☐ Sintomático, con actividad física extenuante (ECOG 1, KPS 80–90%)	☐ Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, deambula >50% del tiempo (ECOG 2, KPS 60-70%)	☐ Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón cama (ECOG 3 – 4, KPS <60%)
PIEL				
Superficie corporal (%) ☐ **Consignar** ☐ *Rash*/eritema maculopapular ☐ Liquen plano ☐ Esclerosis ☐ Ictiosis, lesiones pápulo-escamosas ☐ Queratosis pilaris	☐ Sin afección de superficie corporal (SC)	☐ < 18% SC afectada	☐ 19 – 50% SC afectada	☐ > 50% SC afectada
Índice de hallazgos de piel	☐ Sin esclerosis		☐ Esclerosis superficial (Sin rigidez. Se puede pellizcar)	☐ Consignar Esclerosis profunda ☐ Rigidez. No se puede pellizcar ☐ Ulceración

Consignar otras manifestaciones (no clasificadas en base a SC afectada) ☐ Hiperpigmentación ☐ Hipopigmentación ☐ Poiquilodermia ☐ Prurito severo ☐ Afectación ungueal ☐ Afectación capilar ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas que no sean EICH (especificar)_____				
BOCA				
Lesiones similares a liquen plano ☐ SÍ ☐ NO ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas que no sean EICH (especificar)_____	☐ Sin síntomas	☐ Síntomas que no dificultan ingesta oral de manera significativa	☐ Síntomas que sí limitan parcialmente la ingesta oral	☐ Síntomas graves con limitación severa de la ingesta oral
OJOS				
QCS confirmada por un oftalmólogo ☐ SÍ ☐ NO ☐ NO examinado ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas documentadas que no sean EICH (especificar)_____	☐ Sin síntomas	☐ Sequedad ocular leve (requiere lágrimas artificiales ≤ 3 veces al día)	☐ Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (lágrimas >3 veces al día) sin pérdida agudeza visual por QCS	☐ Sequedad ocular grave que afecta la actividad cotidiana (dolor) O incapacidad laboral O pérdida de visión por QCS
TRACTO GI				
Consignar ☐ Estenosis o membranas esofágicas ☐ Disfagia ☐ Anorexia ☐ Náuseas ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Pérdida de peso ≥ 5% ☐ Falta de crecimiento ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas que no sean EICH (especificar)_____	☐ Sin síntomas	☐ Síntomas como disfagia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sin pérdida de peso[#] significativa (<5%)	☐ Síntomas que ocasionan leve a moderada pérdida de peso[#] (5–15%) O diarrea moderada sin interferencia significativa en las actividades cotidianas.	☐ Pérdida significativa de peso[#] (>15%), que requiera aportes calóricos adicionales O dilatación esofágica O diarrea severa
HÍGADO ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas que no sean EICH (especificar)_____	☐ BT normal con TGP o FAL < 3 veces el VNS	☐ BT normal con TGP ≥ 3-5 veces el VN o, FAL ≥ 3 veces el VNS	☐ BT ≤ 3 mg/dL o, TGP > 5 veces el VNS	☐ BT> 3 mg/dL
PULMÓN Índice por síntomas **Índice pulmonar** **%VEF$_1$** ☐ PFR ☐ No realizada ☐ Alteraciones presentes pero por otras causasque no sean EICH (especificar)_____	☐ Sin síntomas ☐ VEF$_1$ ≥ 80%	☐ Síntomas leves (disnea al subir un tramo de escalera) ☐ VEF$_1$ 60-79%	☐ Síntomas moderados (disnea al caminar sobre llano) ☐ VEF$_1$ 40-59%	☐ Síntomas severos (disnea de reposo, requerimiento O_2) ☐ VEF$_1$ ≤ 39%

LOCOMOTOR **Índice P-ROM** Hombros (1-7):_____ Codos (1-7):_____ Muñeca/dedos (1-7)_____ Tobillo (1-4)_____ ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas que no sean EICH (especificar)_____	☐ Sin síntomas	☐ Rigidez leve de extremidades, **PERO** sin afectar las AVD	☐ Rigidez de brazos o piernas **O** contracturas articulares, eritema por fascitis, con limitación funcional de los movimientos Y leve a moderada limitación de la AVD	☐ Contracturas **CON** significativa limitación de la movilidad Y afectación significativa de AVD
GENITAL ☐ No examinado ¿Sexualmente activo? ☐ SÍ ☐ NO ☐ Alteraciones presentes pero por otras causas que no sean EICH (especificar)_____	☐ Sin signos	☐ Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración	☐ Signos moderados y en la exploración, incomodidad al examen ginecológico	☐ Signos severos (estenosis, aglutinación labial, úlceras graves) con o sin síntomas

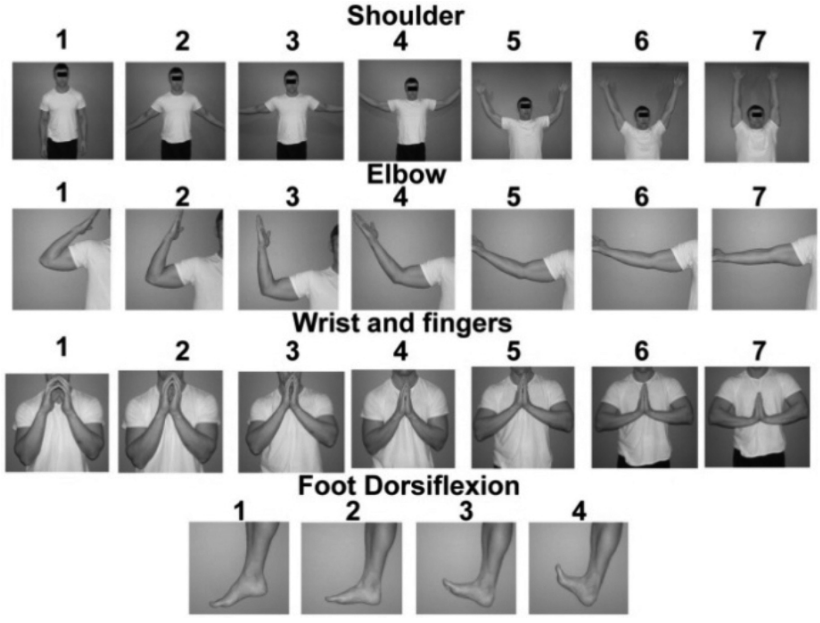
Otros indicadores, manifestaciones clínicas o complicaciones relacionadas con EICHc. Indicar su grado de gravedad según su repercusión funcional de 0: ninguno, 1: leve, 2: moderado a 3: grave

☐ Ascitis (serositis)	☐ Miastenia gravis		☐ Eosinofilia> 500/uL
☐ Derrame pericárdico	☐ Neuropatía periférica		☐ Pérdida de peso#> 5% sin síntomas GI
☐ Derrame pleural	☐ Polimiositis		
☐ Síndrome nefrótico	☐ Plaquetas < 100.000/uL		

☐ Otros (especificar): _____

Severidad global de EICHc (opinión del evaluador)

Sin EICH	Leve	Moderado	Severo



***ECOG**: Easter Cooperative Oncology Group; **KPS**: Karnofsky performance status; **LPS**: Lansky performance status; **SC**: superficie corporal; **FAL**: fosfatasa alcalina; **BbT**: bilirrubina total; **TGP**: transaminasa glutámico pirúvica; **VNS**: valor normal superior; **AVD**: actividades de la vida diaria; # Pérdida de peso en los últimos 3 meses.*

Luego, la EICHc puede clasificarse en leve, moderada y grave.

Tabla 3

Leve	- 1 ó 2 órganos (excepto pulmón) con índice 1	Tratamiento local
Moderada	- 3 órganos con índice 1, o - Al menos 1 órgano con índice 2, o - Pulmón con índice 1	Tratamiento sistémico
Grave	- Índice 3 en cualquier órgano, o - Índice 2 en pulmón	Tratamiento sistémico

5. Factores pronósticos al diagnóstico

Se han desarrollado distintos modelos pronósticos que puedan ayudar en el manejo de estos pacientes y así poder identificar a los de alto riesgo.

5.1. Factores al diagnóstico. Puntaje Akpek et al. (2001)

Con incidencia en la sobrevida a 10 años (82% sin factor de riesgo hasta 3% con la presencia de los 3 factores)

- Compromiso de piel > 50% de la superficie corporal
- Plaquetas <100.000/mm^3
- EICHc progresiva

6. Tratamiento

6.1. Generalidades de tratamiento

El objetivo de tratamiento del EICHc es controlar los síntomas, la actividad de la enfermedad y mantener la función de órganos y sistemas, sin provocar daño por la toxicidad del tratamiento. La terapia auxiliar estaría indicada en EICHc leve y también debe combinarse con terapia sistémica en las formas más severas, para acelerar la respuesta local y permitir reducir la inmunosupresión.

6.2. Primera línea de tratamiento sistémico

6.2.1. Corticoides

Se utiliza metilprednisona 1 mg/kg/día, preferentemente combinado a otro inmunosupresor. No hay estudios que comparen esta dosis con otras.

La mayoría de los pacientes que desarrollan EICHc, lo hacen en el primer año post trasplante (90%) y de éstos, muchos se encuentran con inhibidores de calcineurina como profilaxis o tratamiento de EICHa. En esta situación, lo habitual es inclinarse por el tratamiento combinado, agregando corticoides.

6.3. Esquemas de tratamiento sistémico

6.3.1. Tratamiento combinado

Se inicia con metilprednisona 1 mg/kg/día por 2 semanas combinado con un inhibidor de la calcineurina. Si se obtiene respuesta completa o muy buena respuesta parcial, se comienza a disminuir la dosis de corticoides como indica la **tabla 4**.

El inhibidor de la calcineurina puede ser CSA diaria 5 mg/kg c/12 hs VO como dosis inicial; luego se ajusta según dosaje en sangre entera medida en el valle (rango terapéutico entre 150 y 300 ng/ml). Disminiur dosis según esquema **tabla 5**. También puede utilizarse tacrolimus (ver dosis y rango terapéutico)

Esquema de tratamiento a días alternos:

Mantener dosis las dos o tres primeras semanas y luego iniciar descenso en día alterno de esteroides 0,25 mg/kg por semana hasta dejar sólo 1 mg/kg en días alternosy luego iniciar igual descenso de 0,25 mg/kg/semana. Una vez finalizado el descenso de esteroides iniciar el descenso de inhibidor de calcineurina

Ajustar dosis de Csa según niveles (150-300 ng/ml). **Utilizar igual esquema con tacrolimus a dosis inicial de 0,03 mg/kg/d VO cada 12 hs ajustar a niveles de 5-15 ng/ml.**

7. Clasificación de la respuesta al tratamiento

- Respuesta completa: resolución de todas las manifestaciones en cada órgano o sitio.
- Respuesta parcial: mejoría en al menos 1 órgano o sitio sin progresión en cualquier otro órgano
- Falta de respuesta: sin mejoría en ningún órgano o sitio

8. Tratamiento local y cuidados de soporte

8.1. Piel y faneras

Prevención y el manejo de manifestaciones clínicas como prurito, *rash*, dolor, despigmentación y limitación del rango de movilidad, así como cuidados tópicos para erosiones, ulceraciones y sobreinfecciones.

Tabla 4

MEDIDAS PREVENTIVAS
• Fotoprotección: - Evitar exposición solar. - Uso de pantallas y protectores solares (> 20 y con protección UV A y B). - Evitar agentes fotosensibilizantes (voriconazol). • Evaluación dermatológica anual para control de neoplasias de piel.
TRATAMIENTO
• Piel intacta: - Tratamiento sintomático con emolientes y antipruriginosos. - Corticoides tópicos: cara, ingle y axilas, hidrocortisona 1-2,5%. El resto del cuerpo, triamcinolona 0,1%, clobetasol 0,05% y betametasona 0,01%. - Terapia lumínica: PUVA, UV-A 1, UV-B. - Inhibidores de calcineurina tópicos: tacrolimus 0,03% y 0,1% y pimecrolimus 1%.
• Piel con esclerosis - Masajes musculares y de fascias para mejorar el ROM - Ejercicios de estiramiento para mejorar el ROM
• Prurito - Antipruriginosos locales o sistémicos

8.2. Cavidad oral Ver Guía de complicaciones orales

8.3. Ojos Ver Guía de complicaciones oculares

8.4. Genitales

Atrofia vulvovaginal:

- Estrógenos y/o progestágenos tópicos o sistémicos de acuerdo a necesidad de cada paciente.

Terapia tópica para EICH vulvar:

- Betametasona ungüento 0,05% clobetasol gel vaginal
- Tacrolimus ungüento 0,1% (vulva) u óvulos (vaginal)

Tratamiento quirúrgico:

- Para sinequias extensas y completa obliteración del canal vaginal puede ser necesaria la lisis quirúrgica con o sin reconstrucción vaginal seguida de 6 meses de dilatadores.

8.5. Aparato digestivo Ver guía de complicaciones gastrointestinales

8.5.1. Hígado

En presencia de colestasis, se utilizan altas dosis de ácido ursodesoxicólico (30-40 mg/kg/día). Ante fallo hepático se recomienda terapia de soporte con albúmina, espironolactona, vitamina K e incluso trasplante hepático. Debe descartarse y tratarse la sobrecarga de hierro.

8.6. Pulmón

Se pueden utilizar corticoides inhalados solos o combinados con broncodilatadores, montelukast y azitromicina. La rehabilitación pulmonar puede ser de ayuda en BOS, como ha sido demostrado en EPOC. Debería usarse el test de caminata de los 6 min y la saturación con aire ambiente (<87%) para identificar pacientes que requieren suplemento de O2. Es fundamental evitar tóxicos inhalados como el tabaco, infecciones respiratorias y vacunarse para influenza y neumococo. Considerar el uso de inmunoglobulina EV.

8.6.1. Guías de monitoreo y manejo de obstrucción del flujo aéreo

A. Obstrucción del flujo aéreo de reciente comienzo con VEF1 ≥ 70%

1- Iniciar corticoides inhalados:
- Fluticasona 440 ug 2 veces al día, o
- Fluticasona/salmeterol 500/50 ug 2 veces al día (si hay síntomas de obstrucción)
- Continuar tratamiento hasta que el VEF1 mejore o hasta que el EICH resuelva (resolución de todas las manifestaciones reversibles de EICH sin exacerbaciones 6 meses después de suspender la terapia sistémica)

2- Tratamiento inmunosupresor cuando debe tratarse EICH en otro órgano
- Continuar tratamiento hasta que el VEF1 mejore o hasta que el EICH resuelva (resolución de todas las manifestaciones reversibles de EICH sin exacerbaciones 12 meses después de suspender la terapia sistémica).

3- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses
- Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año, el segundo año cada 6 meses y posteriormente cada 6-12 meses.
- Si el VEF1 disminuye, pasar a B

B. Obstrucción significativa del flujo aéreo con VEF1 < 70% con o sin atrapamiento aéreo significativo en TAC de alta resolución

1- Evaluar broncoscopía para descartar infección.

2- Descartada infección, evaluar ingresar al paciente en un ensayo clínico de BOS e iniciar metilprednisona 1 mg/kg/día.
- Comenzar descenso estándar a las 2 semanas.
- Considerar continuar con corticoides inhalados.

3- Si el VEF1 empeora, evaluar cambio de tratamiento sistémico.

4- Monitoreo en sangre de CMV

5- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses
- Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año
- Si el VEF1 disminuye, pasar a C

C. Obstrucción del flujo aéreo resistente a corticoides (descenso progresivo del VEF1 ≥ 10% a pesar del tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona)

1- Considerar aumentar la dosis a 2 mg/kg/día por 2 semanas y disminuir hasta alcanzar la dosis de 1 mg/kg/día al cabo de 2-4 semanas.

2- Considerar otro tratamiento inmunosupresor

3- Monitoreo en sangre de CMV

4- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses
- Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año

8.7. Sistema nervioso

El dolor neuropático puede requerir tratamiento que incluye antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), SIRS (citalopram) y anticonvulsivantes (gabapentin, pregabalina). Los analgésicos opioides, si bien no son los ideales para este tipo de dolor, a menudo pueden usarse.Para los calambres y espasmos musculares pueden utilizarse diferentes drogas como baclofeno, clonazepan o diazepan al acostarse.

8.8. Inmunidad e infecciones Ver guía de profilaxis antibiótica e inmunizaciones

8.9. Sistema musculoesqueletico

Terapia de soporte para pacientes con fascitis, contracturas, miopatía corticoidea y necrosis ósea avascular

Tabla 5

Fascitis y contracturas
Referir para medición de ROM cuantitativo para orientar al paciente sobre ejercicio de estiramiento y realizar un monitoreo de progreso
Recomendar realizar ejercicios diarios de estiramiento en domicilio
En grados severos recomendar fisioterapia y elongaciones 2-3 veces por semana
Evaluación quirúrgica
Miopatía corticoidea y por desuso
Fortalecimiento: Ejercicio isométrico, isotónico e isoquinético
Disminución de resistencia: Ejercicio aeróbico progresivo con aumento en la duración y resistencia para alcanzar frecuencia cardíaca alta
Necrosis ósea avascular
Manejo no quirúrgico: muletas, corticoides intraarticulares, medicamentos orales
Manejo quirúrgico incluyendo reemplazo total de cadera

8.10. Prevención y manejo de osteoporosis Ver guía de osteoporosis

8.11. Esfera psicosocial

Terapia de soporte y cuidados en la esfera psicosocial con especialista.

9. Tratamiento de EICHc refractaria dependiente o intolerante a corticoides

Alrededor del 50% de los pacientes que desarrollen EICHc, van a requerir una segunda línea de tratamiento dentro de los 2 años de iniciados los inmunosupresores sistémicos.

Estos pacientes tendrán un peor pronóstico y el 30% continuará recibiendo medicación en los siguientes 3 años.

Varios agentes han sido utilizados como segunda y tercera línea de tratamiento para EICHc. Es difícil conducir estudios randomizados controlados, por lo que las sugerencias de manejo están basadas generalmente en opiniones de expertos a pesar de tener toxicidades significativas.

Tabla 6. Toxicidades más significativas de los tratamientos del EICHc

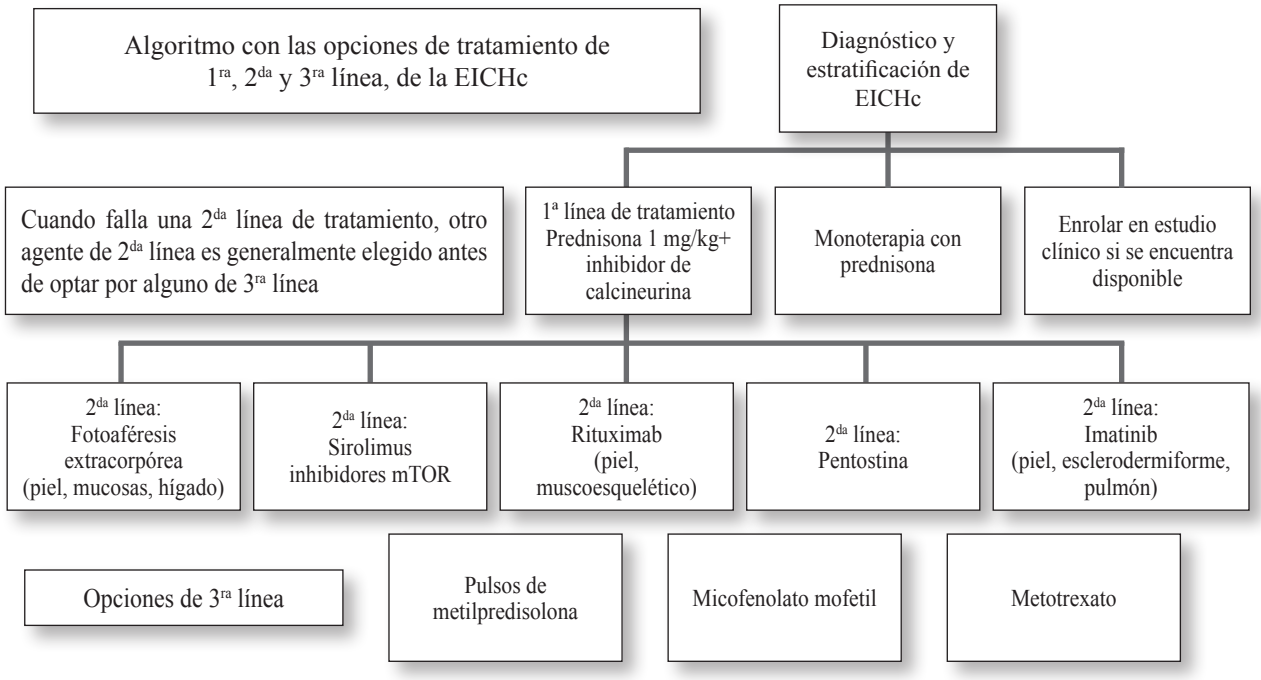
Tratamiento	Toxicidades más significativas	Indicaciones de uso
Glucocorticoides	Infección, HTA, hiperglucemia, cambios del estado de ánimo, osteoporosis, aumento de peso, alteración del crecimiento	Primera línea
Inhibidores de la calcineurina	Infección, HTA, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, neurológicos, hipertricosis.	Primera línea combinados con prednisona.
Fotoaféresis extracorpórea	Relacionadas con el catéter venoso central, episodios vaso-vagales	Segunda línea en piel, boca e hígado. Tercera línea con otros órganos afectados
Sirolimus	MAT, dislipemia, toxicidad hematológica	Segunda línea.
Pentostatina	Infección, pancitopenia	Segunda línea. No durante infecciones agudas ni en EICHc pulmonar
Rituximab	Reacciones durante la infusión, infección, leucoencefalopatia multifocal progresiva	Segunda línea en piel y muscoloesquelético. Tercera línea otros órganos.

Tratamiento	Toxicidades más significativas	Indicaciones de uso
Imatinib	Disnea, edemas, pancitopenia, toxicidad hepática	Segunda línea en esclerodermiforme o pulmonar. Tercera línea en otros órganos
Micofenolato	Infección, toxicidad hepática, gastrointestinal, hematológica	Segunda línea
Ciclofosfamida	Hematológica, infección, vías urinarias	EICH hepático

Estas drogas pueden ser útiles en el manejo de enfermedad refractaria a esteroides definido como:

- Progresión bajo tratamiento con prednisona a 1 mg/Kg/día por dos semanas.
- Enfermedad estable con más de 0,5 mg/Kg/día de prednisona por 4-8 semanas.
- Incapacidad de disminuir prednisona por debajo de 0,5 mg/kg/día.

Al momento de elegir agentes de segunda línea deben considerarse los órganos comprometidos, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la experiencia y los recursos disponibles.
Algunos de estos tratamientos pueden ser usados en combinación o secuencialmente, evitando el cambio de más de una droga por vez. Cuando hay progresión dentro de un período de 4 semanas es necesario considerar un tratamiento alternativo, aunque los pacientes con enfermedad cutánea esclerosante probablemente demoren más en demostrar respuesta, y algunos tratamientos como la fotoaféresis no deberían suspenderse antes de los 3 meses.



11. Pronóstico

Aproximadamente, un 50% de los pacientes se encuentran libres de enfermedad, sin manifestaciones clínicas de EICH y sin inmunosupresión dentro de los 7 años de iniciado el tratamiento. Un 10% siguen con tratamiento sistémico más allá de los 7 años y el 40% restante han fallecido durante el tratamiento o recaído de su enfermedad de base.

12. Bigliografía.

1. Sullivan KM., Shulman HM., Storb R, et al. Chronic Graft-Versus Host Disease in 52 patients: Adverse Natural Course and Successful Treatment with Combination Immunosuppression. Blood.1981;57(2):267-275

2. Sullivan KM., Witherspoon RP., Storb R, et al. Alternating-Day Cyclosporine and Prednisone for Treatment of High-Risk Chronic Graft-versus-Host Disease. Blood.1988; (2); 555-561

3. KocSibel, Leisenring W, Flowers ME., et al. Therapy for Chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. Blood. 2002; 100(2):48-51

4. Akpek G., Zahurak M.,Piantadosi S. Development of a prognostic model grading chronic graft-versus-host disease. Blood. 2001; 97: 1219-1226

5. Stewar BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2004; 104(12)3501-3506

6. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; (II):945-955

7. Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol.2011; 18 (6):414-420.

8. Solano VC. Enfermedad Injerto Contra Huesped Cronica. En Carreras Enric. Manual de trasplante hematopoyético. 4º edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010. P. 477-490.

9. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ. et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Blood. 2011;117: 6714-6720.

10. Wolff D, Schleuning M, Von Harsdorf S et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation.2011;17(1):1-17

11. Dignan FL., Scarisbrick JJ., Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology 2012;158:62-78.

12. Dignan FL., Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology.2012;158: 46-61.

13. Jagasia M, Greinix H, Arora M, et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3): 389–401.

14. Shulman Howard M., Cardona DM. et al. NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 April; 21(4): 589–603.

15. Knobler R., Berlin G.,Calzavara-Pinton P., Greinix H., et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. J Eur Acad Dermatol.2014; 28: 1–37.

16. Lee S.,Wolff D. Kitko C., et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(6): 984–999.

17. Carpente P., Kitko C., Elad S., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Blood Marrow Transplant. 2015; 21(7): 1167-1187.

18. Flower M, Martin P. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 2015;125 (4): 606-615

PROFILAXIS INFECCIOSA EN ALO TCPH

En este capítulo nos centraremos principalmente en las profilaxis a largo plazo.

Profilaxis contra infecciones bacterianas

Los receptores de trasplante alogénico presentan un riesgo aumentado de infecciones por gérmenes capsulados, fundamentalmente por Neumococo. La profilaxis antibiótica se restringe a pacientes con EICH crónica activa durante el tratamiento y hasta los seis meses posteriores a éste. Las drogas de elección son las penicilinas orales (ej. amoxicilina 500 mg al día), En alérgicos a penicilina los macrólidos o las quinolonas son una alternativa.

Se recomienda además realizar determinaciones periódicas de niveles séricos de IgG a fin de administrar inmunoglobulina endovenosa a aquéllos con hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) e infecciones recurrentes.

Profilaxis contra infecciones virales

Virus Varicela Zoster

Los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos seropositivos para el VVZ se encuentran en alto riesgo de reactivación.

La droga de elección para la prevención es el aciclovir (800 mg cada 12 horas), valaciclovir (500 mg cada 12 horas) es una alternativa. Debe administrase durante el primer año postrasplante.

En caso de presentar EICH crónica activa la profilaxis deberá prolongarse hasta que pasen 6 meses de retiradas las drogas inmunosupresoras y el recuento de CD4 sea > 200 por mm^3.

Citomegalovirus

La mejoría en el control del CMV ha representado el mayor impacto en la mejoría de la sobrevida en receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos en los últimos 25 años.

La terapia preventiva consiste en la detección de replicación viral asintomática (infección) a fin de poder tratarla satisfactoriamente y evitar que se torne sintomática (enfermedad). Para ello se recomienda utilizar la determinación de PCR ADN (preferentemente cuantitativa). Las distintas guías sugieren hacer las determinaciones una vez por semana hasta el día + 100.

Se denomina infección/enfermedad tardía a aquélla que ocurre luego del día + 100. Existen grupos de riesgo dentro de los cuales encontramos a pacientes con: trasplante alogénico no relacionado o trasplante con donante alternativo, EICH crónico activo en tratamiento, uso de corticoides en alta dosis, más de 2 reactivaciones o enfermedad por CMV en los primeros tres meses o un recuento de CD4 < 50 por mm^3. En estos casos se debe continuar con la estrategia de terapia preventiva independientemente del tiempo transcurrido, aunque en estos casos la literatura no especifica la frecuencia de determinaciones. Existen centros que luego del día 100 realizan determinaciones quincenales hasta el sexto mes y luego mensuales hasta el año postrasplante. Lo más prudente parecería ser individualizar cada caso y actuar en consecuencia.

En caso de detectarse replicación viral (PCR positiva) se debe realizar tratamiento. La droga de elección es el ganciclovir (5 mg/kilo/dosis cada 12 horas). Valganciclovir (900 mg cada 12 hs) se ha popularizado como una alternativa, dada su disponibilidad oral. En ambos casos vigilar la toxicidad hematológica.

Alternativa: foscarnet (90 mg/kilo/dosis EV cada 12 horas). Toxicidad renal.

La terapéutica debe extenderse al menos dos semanas, guiado por el monitoreo de carga viral, la cual se debe negativizar para poder suspender el tratamiento.

Virus respiratorios

Los receptores de trasplante alogénico de médula ósea presentan una mayor susceptibilidad a infecciones por virus respiratorios. De ellos el más frecuente es el virus sincicial respiratorio seguido de virus parainfluenza, virus influenza y metapneumavirus humano.

La medida de profilaxis para influenza consiste en la vacunación anual de por vida. Ante pacientes con síntomas respiratorios altos (para evitar progresión a neumonía) o bajos debería gatillarse un tratamiento empírico con oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días hasta que el diagnóstico sea confirmado o rechazado, en cuyo caso puede suspenderse el tratamiento.

Profilaxis contra Pneumocystis jirovecii

El riesgo de infección por Pneumocystis jirovecii es de hasta el 16% en aquellos pacientes que no realizan profilaxis, con una mortalidad de alrededor del 80%.

La droga de elección es trimetoprim/sulfametoxazol (TMS) 160/800 mg tres veces a la semana.

Dapsona (100 mg al día) es una alternativa en caso de no poder administrar TMS. Debe evaluarse previamente los niveles de G6PD debido a la anemia hemolítica que puede acarrear.

La duración de la profilaxis es de al menos seis meses postrasplante alogénico. En los pacientes con EICH crónica activa bajo tratamiento inmunosupresor, la misma debería continuarse hasta suspender los inmunosupresores y que el recuento de CD4 sea superior a 200 por mm^3.

Profilaxis antifúngica

Profilaxis primaria

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) entrañan una elevada morbimortalidad. La IFI más frecuente es la aspergilosis invasiva, seguida de la candidiasis invasiva, luego se ubican la fusariosis y la mucormicosis.

A fin de definir la estrategia de profilaxis resulta oportuno establecer los riesgos de desarrollo de IFI. Entre los pacientes de alto riesgo (incidencia de IFI > 10%) se encuentran: 1) aquéllos con leucemia activa al momento del trasplante, 2) cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos, 3) EICHa grado III o IV y 4) en el caso de trasplante no relacionado o haploidéntico la presencia de alguno de los siguientes: EICHa grado II, infecciones recurrentes o enfermedad por CMV, neutropenia prolongada, sobrecarga de hierro, tratamiento con corticoides a una dosis mayor a 2 mg/kilo/día por más de una semana.

Establecido el riesgo, la profilaxis debe abarcar cándida y hongos filamentosos, por lo cual en estos casos posaconazol, voriconazol e itraconazol son opciones válidas siendo el posaconazol el recomendado con mayor nivel de evidencia en algunas guías (basado en extrapolación de resultados en LMA y SMD).

La duración de las profilaxis es hasta el día + 75 siempre que no haya evidencia de EICHa.

En caso de EICH aguda o crónica en tratamiento inmunosupresor (prednisona > 0,5 mg/kilo/día por más de 2 semanas o inhibidores del TNF-alfa) la profilaxis debe redefinirse y orientarla fundamentalmente contra hongos filamentosos, por lo cual el posaconazol es la droga de elección.

En este grupo la duración optima de la profilaxis debe individualizarse, pero se recomienda que sea de al menos 16 semanas o bien hasta que la dosis de prednisona sea menor a 10 mg/día.

Siempre deben monitorearse los niveles de tacrolimus debido a la interaccion de los imidazoles con el metabolismo de los inmunosupresores

Profilaxis secundaria

La profilaxis antifúngica secundaria está orientada a prevenir la reactivación de la IFI previa.

En la profilaxis secundaria debería utilizarse la droga activa con la cual se realizó el tratamiento inicial. La duración será hasta el día + 100 a + 180 postrasplante dependiendo de los factores de riesgo (neutropenia de más de 20 días de evolución, enfermedad de base avanzada, tiempo entre el inicio de la terapia antifúngica y el trasplante menor a 6 semanas, enfermedad por CMV, médula ósea o cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos) o incluso superior si hay evidencias de EICH activa con tratamiento inmunosupresor (prednisona o equivalente > 2 mg/kilo por al menos 10 días).

Bibliografía

1. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 1167–87.
2. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al. Bacterial infection prevention after stem cell transplantation. Bone Marrow Transpl. 2009;44: 467–470
3. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. Blood 2000 95(12): 3683–3686
4. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplanta-

tion. Bone Marrow Transplant. 2009;44: 471–482

5. Maertens J, Cesano S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2016;71(9): 2397-2404
6. Marr KA, Bow E, Chiller T, et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009;44: 483–487
7. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2006,108: 2928-2936,
8. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz, H, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007;356(4): 335–347
9. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(8): 4914-4918
10. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler, GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Intern Med J 2014;44: 1283-1297
11. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz, H, et al. Infectious disease in allogeneic haematopoietic stem cells transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol 2016 Set;95(9):1435-1455

Tabla 1. Profilaxis infecciosa pacientes sin EICH

Gérmenes	Paciente	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todo TCPH	Vacunación	Ver vacunas
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	Un año postrasplante
VHS	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	30 días postrasplante
CMV	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Hasta día + 100
Pneumocystis jirovecii	Todo TCPH	TMS 160/800 mg tres veces a la semana	6 meses postrasplante
Hongos	Bajo riesgo	Fluconazol 200 mg cada 12 horas	75 días postrasplante
	Alto riesgo	Posaconazol tabletas 300 mg al día Posaconazol suspensión oral 200 mg cada 8 horas. Voriconazol 200 mg cada 12 horas Itraconazol 200 mg cada 12 horas	100 días postrasplante

Tabla 2. Profilaxis infecciosa en pacientes con EICH

Gérmenes	Pacientes	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todos los pacientes	Penicilina oral (en alérgicos macrólidos o quinolonas).	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	6 meses luego de terminada la inmunosupresión
CMV	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Duración variable
Pneumocystis jirovecii	Todos los pacientes	TMS 80/400 mg tres veces por semana	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
Hongos	Todos los pacientes	Posaconal igual dosis tabla 1	Al menos 16 semanas o hasta que la dosis de prednisona sea menor a 1 mg/kilo/día

VACUNAS EN RECEPTORES DE ALO TCPH

Los títulos de anticuerpos contra enfermedades prevenibles mediante vacunación decaen progresivamente luego del trasplante alogénico. La intensidad de esa caída depende de factores como la patología de base, quimioterapias previas, régimen condicionante, profilaxis y eventual desarrollo de EICH entre otros factores.

Cuadro de vacunación en el post-trasplante (puede iniciarse a los 12 meses del TCPH)

Vacuna	6º Mes	7º Mes	8º Mes	12º Mes	14º Mes	16 ºMes	18 ºMes	24 ºMes	
Influenza a	x								Revacunar anualmente
Neumococo conjugada 13 valente b	x	x	x						La vacuna neumococo 23 valente se aplica al año de la primera dosis de 13 valente. En caso de EICH la cuarta dosis debería realizarse con neumococo 13 valente.
Neumococo polisacárida 23 valente b							x		
Difteria – Tétanos – Pertusis (D-T-P)				Dtap	Dt	Dt			De ser posible administrar la formulación pediátrica que contiene mayor cantidad de componentes de difteria y pertusis (DTaP y DT)
Haemophillus influenzae	x	x	x						
Hepatitis B				x	x		x		Medir anticuerpos una a dos meses después de la tercera dosis, si éstos son no protectores repetir un nuevo esquema
Hepatitis A				x			x		
Meningococo	x								
Salk				x	x	x			
Rubeola – Paperas – Sarampión – Varicela								x	Siempre y cuando el paciente no presente EICH activa ni tratamiento inmunosupresor

a La vacuna contra influenza puede administrarse antes en caso de brotes.
b Realizar dosaje de título de anticuerpos luego de la tercer o cuarta dosis a fin evaluar la respuesta a la intervención.

Virus papiloma humano

El riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino y de boca es mayor en pacientes que desarrollan EICH, por lo cual la vacunación contra HPV sería de utilidad.

Vacunas contraindicadas

La vacuna contra la poliomielitis oral se encuentra contraindicada para el paciente y convivientes. En caso de que un conviviente la hubiese recibido debe evitarse el contacto por 4 semanas.

En el caso del rotavirus se recomienda no administrarla a los convivientes y en caso de haber sido vacunados se debe evitar el contacto con la materia fecal por 2 semanas.

Pacientes con EICH

Tienen una menor respuesta en el título de anticuerpos. Entonces, en pacientes con EICH crónica en tratamiento con triple esquema de inmunosupresores o prednisona mayor a 0,5 mg/kilo/día se pospone la vacunación hasta lograr descender a un doble esquema de inmunosupresión o bien una dosis de prednisona (o equivalente) menor a 0,5 mg/kilo/día.

Vacunas recomendadas a convivientes y cuidadores

Hepatitis A, hepatitis B, parotiditis, rubeola, sarampión, varicela, influenza (anual) y doble adulto.

Bibliografía

- Dignani MC: Recomendaciones SADI Vacunación en Trasplante de Células Hematopoyéticas (actualizado febrero 2012)

COMPLICACIONES OCULARES

Varias entidades se presentan a tiempos variables en el post TCPH.

La aparición de cataratas es una complicación potencial post trasplante, principalmente asociada a las terapias de acondicionamiento y a la utilización de corticoterapia. Otras complicaciones como el desarrollo de uveítis, hemorragias o exudados retinianos y retinitis infecciosas son menos frecuentes. Sin dudas la EICH constituye la complicación ocular más frecuente y de mayor severidad del trasplante hematopoyético de células madres alogénico.

EICH ocular agudo

La afectación ocular en ***EICH agudo es rara*** pero representa un factor de mal pronóstico en relación a la mortalidad.

Los tejidos principalmente afectados son la córnea y la conjuntiva. Por lo general ***los signos se correlacionan con la severidad del cuadro sistémico.***

La presencia de ***conjuntivitis membranosas con o sin afección corneal*** ha sido reportada en un 12-17% de los casos. Transcurrido el proceso inflamatorio el cuadro generalmente presenta secuelas cicatrizales, con diferentes grados de afección.

Tabla 1. Escala de severidad afección conjuntiva EICH agudo

	Índice de severidad Agudo
Grado 0	Normal
Grado 1	Hiperemia conjuntival.
Grado 2	Hiperemia con secreción serosanguinolenta.
Grado 3	Conjuntivitis pseudomembranosa.
Grado 4	Conjuntivitis pseudomembranosa con compromiso corneal.

EICH ocular crónico

Los síntomas más comunes referidos por los pacientes se encuentran relacionados con la sequedad ocular: irritación, picazón, ardor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, dolor, fotofobia, visión borrosa. La ***querato conjuntivitis sicca (QCS)*** es el síndrome cardinal del EICHc. La mayoría de los casos de QCS no suele recuperarse la producción acuosa, por inflamación y fibrosis secundaria de las glándulas lagrimales tubuloalveolares.

El último consenso del NIH del 2014 estableció como signos distintivos de EICHc crónico: aparición de signos de ojo seco (arenilla, dolor, cuerpo extraño), conjuntivitis cicatrizal, QCS y áreas confluentes de

queratitis punctata en córnea. Otros signos incluyen fotofobia, hiperpigmentación periorbitaria y blefaritis. Un nuevo cuadro de QCS documentado por especialista con un test de Schirmer menor o igual a 5 mm a los 5 minutos en ambos ojos son suficientes para el diagnóstico de EICH ocular crónico con el propósito terapéutico y para el diseño de ensayos clínicos, pero es necesario otro signo distintivo o diagnóstico de otro órgano /sitio para establecer el diagnóstico de EICH crónico sistémico.
El consenso Internacional de EICH ocular propone 4 parámetros diagnósticos:

Tabla 2. Escala de Severidad en EICH Ocular Crónico

Score	**Test Schirmer** (mm)	**Fluoresceina** (puntos)	**OSDI** Indice de enfermedad superficie ocular (puntos)	**Inyección conjuntival**
0	Mayor 15	0	Menor 13	No
1	11-15	Menor 2	13-22	Leve
2	6-10	2-3	23-32	Moderado
3	Menor o igual 5	Mayor o igual 4	Mayor o igual 33	Severo

Puntaje total: suma de los puntajes individuales.

No EICHo: 0-4 EICHo leve a moderado: 5-8 EICHo severo: 9-11.
En el último consenso del NIH a nivel ocular las modificaciones incorporadas fueron las siguientes:

1) Las evaluaciones oftalmológicas deben ser realizadas por especialistas, ya que se incorporó como Grado 0 a la querato conjuntivitis sicca asintomática.
2) El test de Schirmer fue retirado de la estadificación de severidad, por no ser un parámetro útil para seguimiento, debido a la pobre correlación con la sintomatología.

Periodicidad de evalución oftalmológica
La evaluación ocular debe ser realizada por oftalmólogos. Se sugiere el siguiente esquema:

Control oftalmológico	**Test incluidos**	**Objetivo**
Día 30	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Día 90	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	-Detección EICH
Día 120	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Mes 6	Cuestionario OSDI Agudeza visual con y sin corrección Examen con lámpara de hendidura Presión ocular, fondo de ojos Test específicos ojo seco	- Detección de complicaciones: EICH, cataratas, glaucoma

El esquema presentado es simplemente orientativo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante detección precoz de complicaciones . Es fundamental que ante la ***aparición repentina de disminución visual o sintomatología ocular de cualquier índole, se realice la interconsulta con especialista***. Es de vital importancia poder descartar en cada caso cuadros infecciosos, efectos adversos medicamentosos y malignidad.

Tratamiento

El consenso del NIH (2006) plantea los 4 objetivos del tratamiento:

1. Lubricación.
2. Control de la evaporación.
3. Control del drenaje lagrimal.
4. Descenso de la inflamación ocular.

La combinación de las diferentes terapias dependerá del índice de severidad de cada cuadro. Además de los lubricantes usados en todos los casos, los esteroides tópicos son considerados el patrón oro, dejando la terapia sistémica para los casos con mala respuesta local o esteroideo resistencia.

Tabla 6. Opciones trerapéuticas EICH ocular

Presentación clínica	Régimen terapéutico
Disminución producción acuosa (test Schirmer)	• Lágrimas sin conservantes • Oclusión de puntos lagrimales • Otros: acetilcisteína 5-10%, secretagogos orales(pilocarpina /cevimeline)
Inflamación ocular: (Blefaritis, edema palpebral, conjuntivitis, tinción corneal)	• Ciclosporina tópica 0.1% 0.05% • Esteroides tópicos. • Tacrolimus tópico (FK506)
Daño epitelio corneal Queratitis, úlcera, perforación)	• Suero autólogo. • Tetraciclinas orales. • Lentes de contacto terapéuticos, membrana amniótica. • Tarsorrafia.
Evitar la evaporación lagrimal (disfunción glándulas Meibomio)	• Compresas tibias (2 veces/día) • Eritromicina / azitromicina ungüento borde palpebral. • Doxiciclina, minocilina azitromicina oral. • Omega 3 (2000 mg/día)
EICH refractario o exacerbación del cuadro ocular al momento del descenso de la medicación sistémica	• Esteroides sistémicos. • Inmunosupresores.
Cuidados de sostén	• Anteojos de cámara húmeda. • Profilaxis de infecciones. • Humidificadores ambientales

Bibliografía

- Jagasia M, Greinix H, Arora M, et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(3): 389–401.
- Dignan FL., Scarisbrick JJ., Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology 2012; 158:62-78.
- Dignan FL., Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology.2012; 158: 46-61.

- Carpenter P., Kitko C., Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(7): 1167-1187
- Ogawa Y, Kim S, Dana R, et al International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed Diagnostic Criteria for Chronic GVHD. Sci Rep 2013: 3 3419

COMPLICACIONES ORALES

Las complicaciones de la cavidad oral tardías son frecuentes, los factores de riesgo más importantes son el desarrollo de EICHc, dosis altas de irradiación en región de cabeza y cuello, anemia de Fanconi y edad del paciente. La evaluación de la salud oral pre trasplante sirve como línea de base para el monitoreo post trasplante.

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

En esta complicación sistémica, la boca es uno de los sitios más afectados (51-63%), y puede ser origen de comorbilidad importante (dolor crónico, alteración de funciones básicas como comer, hablar, mantenimiento de la salud dental), reduciendo la calidad de vida.

La afectación de la mucosa oral está caracterizada por inflamación liquenoide (reticulaciones hiperqueratósicas, placas, eritema y ulceraciones).

La *disfunción de glándulas salivales* se traduce en xerostomía con aumento marcado de la sensibilidad, además de cumplir un rol crítico en la masticación y deglución, en el gusto, en hablar, remineralización de los dientes, mantenimiento del pH oral y acción antiinfecciosa.

Aún en quienes no tienen EICHc, puede quedar xerostomía post quimioterapia por períodos prolongados, y ésta puede ser causada o agravada por drogas como: antidepresivos, antihistamínicos, diuréticos y relajantes musculares o analgésicos.

Las alteraciones escleróticas que afectan la boca son extensión de esclerosis cutánea, que puede afectar la apertura bucal, el examen y la higiene oral. La esclerosis mucosa es rara pero muy incapacitante, ya que altera funciones básicas como masticar, deglutir y hablar.

Infecciones

Las infecciones son frecuentes en el período post trasplante, los dos mecanismos más importantes que aumentan el riesgo de infección son: la integridad de barrera mucosa y la alteración inmunologica desencadenada por el uso de inmunosupresores para prevenir la EICH.

Las infecciones pueden ser por bacterias, hongos y virus.

Las infecciones bacterianas predominan en el período post trasplante inmediato durante la neutropenia y mucositis oral, causadas por Estreptococo viridans y Staph. coagulasa negativo.

En el período alejado se manifiestan como infección periodontal, periapical y en dientes impactados.

Las infecciones fúngicas, típicamente causadas por sobrecrecimiento oportunista fundamentalmente de Candida albicans o especies resistentes a imidazoles en los que usan profilaxis habitual, se asocian con boca seca, disturbios del gusto y incomodidad mucosa, las formas clínicas descriptas son candidiasis eritematosa, pseudomembranosa y queilitis angular.

Las infecciones virales de la boca o periorales son origen de dolor y ulceración, los virus principales son virus herpes, VHS y VEB y resultan de reactivación de virus latentes. La profilaxis antiviral es muy efectiva en disminuir la reactivación por VHS y VVZ.

La reactivación de VEB se asocia con enfermedad linfoproliferativa post trasplante, es la enfermedad maligna más frecuente en el primer año post TCH alogénico, el anillo de Waldeyer está frecuentemente comprometido, el compromiso oral es raro pero puede manifestarse como lesiones gingivales tipo cráter o masas ulceradas rojo oscuro o leucoplaquia vellosa.

Otros virus que pueden causar lesiones orales tardías son adenovirus y virus papiloma humano.

Crecimiento gingival inducido por drogas

La ciclosporina y en menor medida tacrolimus y sirolimus, favorecen la proliferación gingival de fibroblastos y acumulación de tejido conectivo, la incidencia es de 60% para ciclosporina, 30% para tacrolimus y 15% para sirolimus, Las medidas de higiene apropiadas disminuyen el crecimiento gingival, eventualmente

se puede usar azitromicina 500mg/día que bloquea el crecimiento celular inducido por ciclosporina.

Tumores orales

Las enfermedades malignas secundarias que comprometen la cavidad oral o labios incluyen los desórdenes linfoproliferativos, linfomas y leucemias y tumores sólidos, que pueden desarrollarse años luego del trasplante. El más frecuente es el carcinoma de células escamosas, tienen un riesgo particular aquellos con EICH crónico o anemia de Fanconi, hay que prestar particular atención a lesiones que no sanan, leucoplaquia, dolor localizado y cambios de color o textura de la mucosa.

Recomendaciones

- Es importante conformar un equipo tratante que incluya médicos, odontólogos, enfermeros, nutricionista, kinesiólogos, psicólogos, desde el punto de vista práctico en lugares a veces alejados de los centros de trasplante, es vital una correcta comunicación entre el médico y odontólogo.
- El control oral debe formar parte del examen de rutina en cada visita y enfatizar en medidas de higiene oral, cepillado dental con cepillo blando y uso de hilo dental.
- El control odontológico de rutina debería realizarse luego del primer año para monitoreo de caries, gingivitis y periodontitis.
- El tratamiento de EICHc puede requerir tratamiento sistémico, pero las lesiones orales pueden tratarse con esteroides locales, buches con solución de dexametasona 0,1 mg/ml (0,01%) o clobetasol solución 0,5 mg/ml (0,05%) o budesonida 0,3 mg/ml), o aplicación local de clobetasol gel 0,05%, fluocinonide gel 0,05% o tacrolimus ungüento 0,1%, eventualmente inyecciones intralesionales con triamcinolona 40 mg/ml.
- Prevenir infecciones
- Si hay neutropenia o aumento en dosis de inmunsupresores agregar profilaxis antiherpética y antifúngica si no está instituida.
- Si hay infecciones por cándida a repetición o EICHc instituir profilaxis antimicótica, si hay dentadura postiza, descontaminarla con el mismo antimicótico para prevenir la reinfección.
- Minimizar los riesgos de aspiración con procedimientos odontológicos que generen aerosol.
- Para procedimientos invasivos quirúrgicos y no quirúrgicos sugerimos seguir las recomendaciones de profilaxis antibiótica de la Sociedad Americana de Cardiología.
- Luego de la estabilización hematológica e inmunológica, se puede proceder a completar los procedimientos que quedaron pendientes de la evaluación pretrasplante (coronas, puentes, implantes), cualquier intervención quirúrgica debe ser planificado con el equipo médico tratante.
- Para los paciente con xerostomía, mantener buena hidratación, buches y tragos de agua frecuentes, estimulantes salivares como golosinas y goma de mascar sin azúcar, o sialagogos como pilocarpina 5mg 2-4 veces por día o cevimeline 15-30mg 3 veces/día.
- Estos pacientes tienen aumento de caries dentales, las medidas para prevenirlas o retrasarlas es mantener una correcta higiene oral, uso de pastas dentales ricas en flúor o aplicación de flúor dental, evitar dulces con azúcar y consultar con al odontólogo.

Bibliografía

- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan M - Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology(MASCC/ ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Support Care Cancer 2015; 23: 223-236
- Majhail N, Rizzo J.D., Lee S – Recomended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18:384-371
- Rizzo JD, Wingard J R, Tichelli A – Recommended screening and preventive practices for long-term

survivors after hematopoietic cell transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). Bone Marrow Transplantation 2006; 37: 249-261

- Demarosi F, Lodi G, Carrassi A. Oral malignancies following HSCT: Graft versus host diseases and other risk factors. Oral Oncoloy 2005; 41:865-877

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

La afectación del sistema gastrointestinal es una de las principales complicaciones observadas en los receptores de TCPH y también es una causa importante de morbilidad y mortalidad.
A continuación se presenta una guía para el manejo de las principales patologías gastrointestinales que pueden observarse a mediano y largo plazo en pacientes luego de un TCPH.

1. Cavidad oral

Remitirse al capítulo de compromiso de cavidad oral.

2. Complicaciones esofágicas

- **Infecciones virales:**

  HSV: por endoscopia las lesiones afectan generalmente la mucosa del esófago distal y en su estadio inicial pueden observarse vesículas que luego evolucionan a úlceras. También pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. La biopsia debe ser tomada del borde de la úlcera. El tratamiento es con aciclovir EV.

  CMV: por endoscopía se observan úlceras de apariencia lineal y longitudinal, también pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. Puede realizarse diagnóstico por técnica de shell vial o por inmunohistoquimica. El tratamiento es con ganciclovir EV.

- **Infecciones fúngicas**: en la infección por Cándida se observan placas blanquecinas o pseudomembranas. En los casos más típicos la toma de biopsias puede ser innecesaria. El tratamiento se realiza con antifúngicos. Es infrecuente en pacientes en profilaxis.
- **Farmacológicas**: el mofetil-micofenolato puede causar esofagitis ulcerativa y gastropatía reactiva, el tratamiento es con inhibidores de la bomba de protones (Ej. omeprazol) + sucralfato.
- **Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)**: ver capítulos de EICH agudo y crónico

3. Complicaciones pancreáticas

- **Pancreatitis aguda y crónica**: la frecuencia de la pancreatitis aguda sintomática en el TCPH varía desde 4,4 hasta 18% en dos series retrospectivas. Las causas principales son: fármacos (corticoides, ciclosporina, tacrolimus y sulfonamidas), infecciones virales (CMV, adenovirus y virus varicela zoster). Litiasis biliar
- **Afectacion pancreática por EICH**: ver capítulo EICH.

4. Complicaciones intestinales (diarrea)

La evaluación de la diarrea depende de la duración y el volumen, la presencia de sangre, fiebre y otros síntomas constitucionales, y sobre todo del momento del trasplante.
Se recomienda la evaluación endoscópica temprana alta y baja para descartar CMV o EICH, con toma de biopsia de las lesiones y, si no se observan lesiones macroscópicas, se sugieren 6 a 8 biopsias del antro gástrico y recto.

Evaluación según la etiología:

- Infecciones

Bacterias: Clostridium difficile (CD): colitis pseudomembranosa, el cultivo y la detección de la toxina (10% de toxina negativa), son complementarios para el diagnóstico. El aspecto endoscópico típico en la infección por CD en la VCC (videocolonoscopía) es a menudo diagnóstico en paciente con toxina para CD negativa. Los pacientes inmunocomprometidos con CD están en alto riesgo de progresión temprana a megacolon tóxico fulminante, por lo cual la demora en el diagnóstico y tratamiento es potencialmente peligrosa. Ante la sospecha de infección por CD debe iniciarse empíricamente

tratamiento con vancomicina vía oral (droga de elección) o metronidazol EV (droga alternativa).

Hongos: cándida, histoplasma, etc. Raro en pacientes en profilaxis antifúngica.

Virus: Astrovirus, rotavirus, adenovirus, norovirus, etc. Diagnóstico por PCR o ELISA. Lo importante es el diagnóstico diferencial con EICH intestinal debido a que algunas diarreas virales pueden mejorar reduciendo la inmunosupresión.
CMV: puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, pero se encuentra más frecuentemente en estómago y colon, los síntomas más comunes incluyen diarrea, sangrado, fiebre y dolor abdominal. La endoscopía puede demostrar la presencia de múltiples úlceras. Puede hacerse un diagnóstico precoz utilizando la técnica de shell vial, la biopsia preferentemente debe tomarse del fondo de la úlcera. El compromiso gastrointestinal por CMV puede cursar con carga viral negativa en sangre. Tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg c/12hs EV.
Herpes virus: poco frecuente. Puede comprometer el intestino y generar diarrea. Por endoscopía también se observan lesiones ulceradas y la biopsia en este caso debe tomarse del borde de la úlcera (que tiene un rendimiento superior en infección por HSV). Tratamiento con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas EV.

Parásitos: Cryptosporidium, Giardia, etc; son menos comunes. Deben tenerse en cuenta especialmente los pacientes oriundos de zonas endémicas de parásitos.

- **Fármacos que pueden generar diarrea**: micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, antidopaminérgicos utilizados como tratamiento antiemético, suplementos que contienen magnesio o potasio, antibióticos, ácido ursodesoxicólico

- **EICH intestinal agudo:** ver capítulo de EICH agudo.
  La diferenciación de la EICH intestinal de la enteritis infecciosa es fundamental para el tratamiento adecuado del paciente, a menudo se requiere tomar muestras de tejido a través de más de una biopsia para su confirmación (rectosigma y gástrica).

- **EICH intestinal crónico:** ver capítulo de EICH crónico.

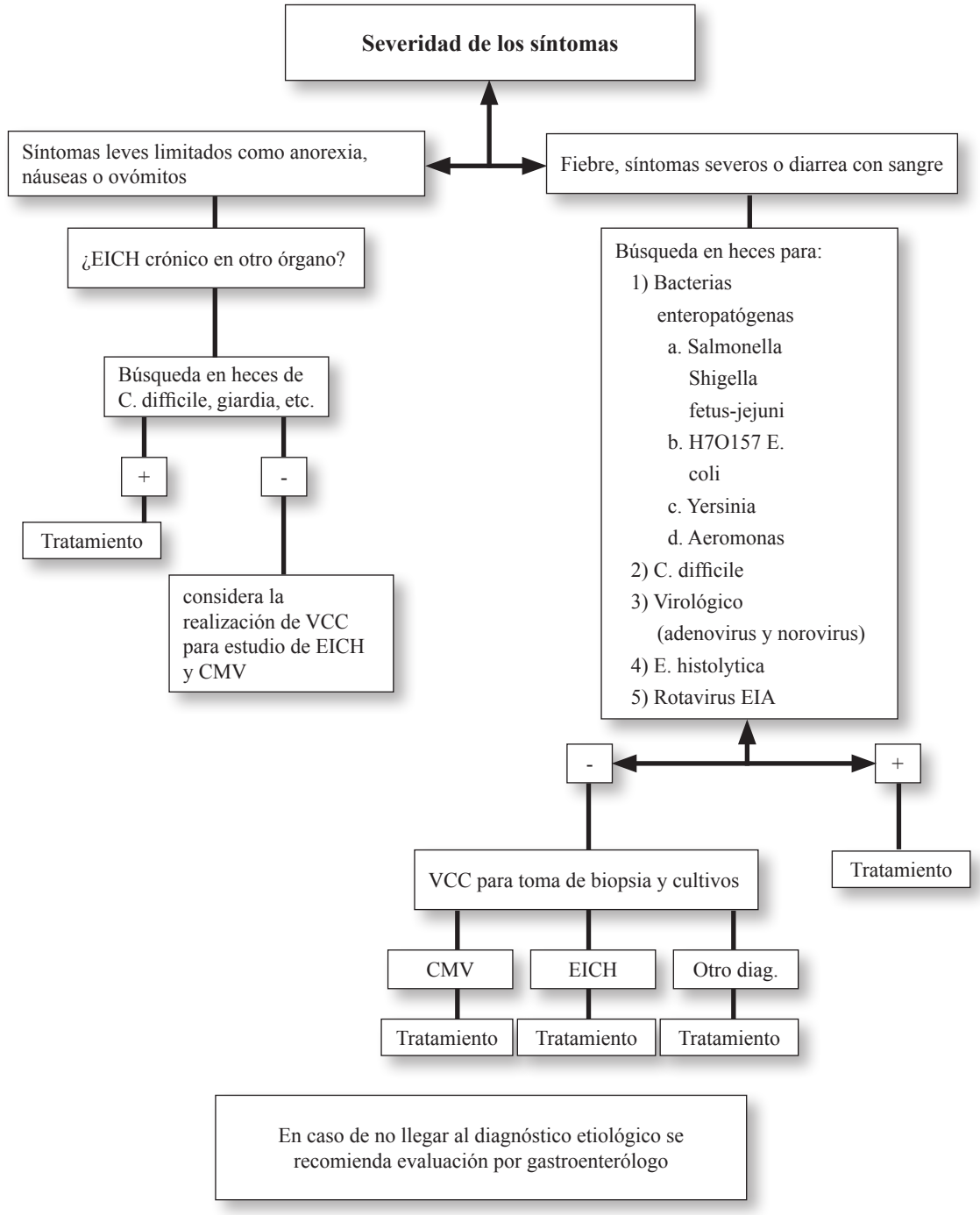
Medidas generales en caso de diarrea:
Debe aumentarse el aporte de fluidos por vía parenteral para prevenir la depleción de volumen.
Los inmunosupresores deben administrarse por vía EV si el volumen de la diarrea excede los 1,5 litros por día en adultos o si la diarrea persiste por más de 3 días.
Debe monitorearse la creatinina diariamente, y dosar los niveles de ciclosporina o tacrolimus semanalmente.
En los pacientes con EICH establecida en los cuales se han excluido otras causas de diarrea, el tratamiento con agentes anti-diarreicos, incluyendo la loperamida, la codeína o el octreotido puede ser útil además de la inmunosupresión sistémica.

5. Otras complicaciones intestinales:

- **Microangiopatíatrombótica (MAT) intestinal:**
  Es una complicación rara, pero mortal que se produce en los pacientes que se someten a un trasplante de médula ósea alogénico. Los factores de riesgo son EICH aguda, uso de inhibidores de calcineurina; la irradiación corporal total, el régimen de acondicionamiento antes del trasplante y la presencia de infección también pueden tener un papel en la patogénesis. Los síntomas clínicos y los hallazgos de imagen de MAT intestinal son similares a los de la EICH intestinal. Esta condición por lo general se diagnostica basándose en los hallazgos clínicos y de laboratorio, tales como la LDH en suero y el porcentaje de eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, ya que estos resultados son con frecuencia no específicos, una endoscopía con toma de biopsia de intestino puede ser esencial con el fin de hacer un diagnóstico definitivo.

- **Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD):** ver capítulo de Neoplasias secundarias

Algoritmo para la evolución de diarrea aguda en pacientes trasplantados



Bibliografía

- H Jervoise N Andreyev, Susan E Davidson, Catherine Gillespie, William H Allum, Edwin Swarbrick. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut (2011).
- Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians Fred Hutchinson cancer research center/ Seattle cancer care alliance. Version June 03, 2015.
- Neeraja Kambham, MD, John P. Higgins, MD, Uma Sundram, MD, PhD, and Megan L. Troxell, MD, PhD w. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft Versus Host Disease and Pathology of Gastrointestinal Tract, Liver, and Lung. Adv Anat Pathol. Volume 21, Number 5, September 2014.

- Acute GvHD Diagnosis and Management. Chronic GvHD Diagnosis and Management. Organ Specific Management and Supportive Care in Chronic Graft versus Host Disease. The British Society for Haematology Guidelines. 2012

COMPLICACIONES HEPÁTICAS

Las complicaciones hepáticas son un componente importante de la morbimortalidad global asociada al TCPH. Las complicaciones tempranas post trasplante incluyen el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), EICH aguda, injuria hepática inducida por drogas, complicaciones infecciosas y colestasis asociada a sépsis, entre otras. Si bien el capítulo está dedicado las complicaciones a mediano y largo plazo, incluimos un breve apartado sobre el SOS.

A mediano y largo plazo las complicaciones hepáticas más comunes están relacionadas con toxicidad por fármacos, EICH crónica, hepatitis crónica por virus B o C y sobrecarga de hierro; pero incluyen también complicaciones biliares, cirrosis, neoplasias, hiperplasia nodular regenerativa e hiperplasia nodular focal.

La etiología del compromiso hepático es multifactorial. El patrón de alteración del hepatograma, su tiempo de evolución, el antecedente de hepatitis pre-trasplante, el diagnóstico de EICH en otros sitios, el número de transfusiones pre y post trasplante, los antecedentes y la medicación habitual, son información muy relevante para arribar al diagnóstico.

El monitoreo de las alteraciones hepáticas debe realizarse con hepatograma y eventual ecografía abdominal.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Se caracteriza por ganancia de peso, ascitis, hepatomegalia dolorosa e ictericia y, en casos severos, falla multiorgánica. Se desarrolla habitualmente en las primeras tres semanas post trasplante (SOS clásico), pero un pequeño porcentaje de los casos aparece más tardíamente (SOS de inicio tardío).

Factores de riesgo para el desarrollo de SOS:

Factores relacionados al trasplante: donante no relacionado, régimen de acondicionamiento mieloablativo, busulfán oral o en altas dosis, altas dosis radioterapia corporal total (>12 Gy), segundo trasplante alogénico

Factores relacionados con el paciente y la enfermedad de base: edad avanzada, Karnofsky <90%, síndrome metabólico, mujeres que reciben noretisterona, enfermedad avanzada, talasemia, polimorfismo génicos.

Factores hepáticos pre-TCPH: transaminasas >2,5 del límite superior normal, bilirrubina sérica > 1,5 del límite superior normal, cirrosis, hepatitis viral activa, radioterapia hepática o abdominal, sobrecarga de hierro

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

SOS clásico (dentro de los primeros 21 días post trasplante)	SOS de inicio tardío (luego de los 21 días post trasplante)
Bilirrubina ≥2 mg/dl más dos de los siguientes criterios: • Hepatomegalia dolorosa • Ganancia de peso > 5% • Ascitis	SOS clásico más allá del día 21 O Hallazgos histológicos compatibles con SOS O Dos o más de los siguientes criterios: • Bilirrubina ≥2 mg/dl • Hepatomegalia dolorosa • Ganancia de peso > 5% • Ascitis Y evidencia hemodinámica o ecográfica de SOS.

La ecografía con doppler ayuda a excluir otras causas de disfunción hepática y mostrar alteraciones del flujo portal.

Una vez establecido el diagnóstico se debe determinar el grado de severidad (Tabla 3). Si bien la incidencia del SOS es baja, es importante la identificación precoz de las formas severas, dada su alta mortalidad y la posibilidad de instaurar tratamiento específico.

Tabla 3. Criterios de severidad del SOS en adultos (EBMT)

	Leve[a]	**Moderado**[a]	**Severo**	**Muy severo DMO/FMO**[b]
Tiempo desde el inicio de los síntomas[c]	>7 días	5-7 días	≤ 4 días	cualquier tiempo
Bilirrubina (mg/dl)	≥2 y <3	≥3 y <5	≥5 y <8	≥8
Cinética de la bilirrubina			Duplica el valor en 48 hs	
Transaminasas	≤ 2 del límite superior normal	>2 y ≤5 del límite máximo normal	>5 y ≤8 del límite máximo normal	> 8 del límite máximo normal
Ganancia de peso	< 5%	≥ 5% y < 10%	≥ 5% y < 10%	≥ 10%
Función renal	< 1,2 del basal al momento del trasplante	≥ 1,2 y < 1,5 del basal al momento del trasplante	≥ 1,5 y < 2 del basal al momento del trasplante	≥2 veces del basal u otros signos de DMO/FMO

El paciente se ubica en la categoría de severidad en la que cumple dos o más criterios.
Si cumple con dos o más criterios de categorías diferentes, se lo ubica en la categoría de mayor severidad.
El aumento de peso ≥ 5% y < 10% es un criterio de SOS severo, pero si no se acompaña de otro criterio de SOS severo se categoriza al paciente como SOS moderado.
[a] Si están presentes dos o más factores de riesgo el paciente debe ser colocado en la categoría superior.
[b] Los pacientes con DMO/FMO deben ser calificados como muy severos.
[c] Tiempo desde que los primeros síntomas/signos comenzaron a aparecer (determinado retrospectivamente) y tiempo en que los síntomas/signos cumplieron los criterios diagnósticos.

Un 70% de los pacientes se recuperan espontáneamente y el tratamiento consiste en cuidados de soporte, manteniendo el volumen intravascular, la perfusión renal y limitando la acumulación de líquido en el tercer espacio. Los pacientes con un SOS leve no requieren por lo general ninguna intervención. Los casos moderados se manejan con diuréticos y eventuales paracentesis evacuadoras de líquido ascítico. Los casos severos requieren ser identificados prontamente ya que se benefician con el uso de defibrotide 25 mg/kg/d por 14 dias.

Injuria hepática inducida por drogas (IHID)

Es una de las causas más frecuentes de alteración del hepatograma. En el post trasplante inmediato considerar los fármacos usados en el régimen de acondicionamiento (ciclofosfamida, radioterapia), profilaxis de EICH (ciclosporina, tacrolimus, metotrexato), profilaxis infecciosa o tratamiento (imidazoles, ATB como trimetoprima-sulfametoxazol, etc).

Clínicamente se presenta como una injuria hepatocelular (citotóxica) o colestásica o mixta y se la considera aguda o crónica dependiendo si el tiempo de alteración del hepatograma es menor o mayor a tres meses.

Los hallazgos histológicos no hacen diagnóstico específico de la causa de la hepatotoxicidad pero ayudan a orientarla y a descartar otras etiologías.

La IHID puede estar asociada a drogas no relacionas específicamente con el proceso de trasplante, como son los antihipertensivos, hipoglucemiantes, estatinas, antidepresivos, AINEs y antibióticos.

El tratamiento de la IHID es la suspensión del fármaco que la origina y se debe continuar el monitoreo con hepatograma hasta su normalización. En el caso de sospechar hepatotoxicidad por el tratamiento inmunosupresor utilizado en la profilaxis o tratamiento de la EICH, la suspensión y/o cambio de dicha medicación siempre debe ser consensuada o realizada por profesionales con experiencia en el manejo de la misma.

EICH hepática crónica

El compromiso hepático en la EICH crónica se presenta con colestasis, generando elevación de la fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la bilirrubina conjugada.

No hay signos que sean diagnósticos o distintivos de la EICH hepática crónica

El diagnóstico es clínico y la biopsia hepática está indicada ante la necesidad de excluir otras causas de injuria hepática, en ausencia de evidencia clínica de otras manifestaciones de EICH crónica extra-hepáticas o en casos de falta de respuesta al aumento del tratamiento inmunosupresor. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen en forma variable hepatitis lobular, inflamación portal, colestasis con marcada ductopenia y fibrosis.

Hepatitis crónica por virus B (HBV) y C (HCV)

Luego del TCPH, quienes padecen infección crónica por HBV o HCV, tienen riesgo de reactivación y progresión a cirrosis.

Los pacientes con infección crónica por HBV (HBsAg positivo) y aquéllos que padecieron infección aguda y se curaron (HBsAg negativo/Anti-HBc positivo), tiene riesgo de reactivación luego del trasplante. El monitoreo se realiza con hepatograma y carga viral (PCR). Deben recibir lamivudine para prevenir la reactivación.

Los pacientes con infección crónica por HCV deben ser monitoreados con hepatograma cada 2 a 8 semanas mientras están con tratamiento inmunosupresor y luego cada 3 a 6 meses.

La tasa de progresión a cirrosis en los pacientes trasplantados con HCV es significativamente mayor a los no trasplantados, mientras que en los pacientes con HBV es similar.

La incidencia acumulativa de progresión a cirrosis del HCV en los trasplantados es del 11% a los 15 y del 24% a los 20 años; siendo el tiempo medio de desarrollo más rápido en los trasplantados que en los no trasplantados (18 versus 40 años).

Todos los pacientes con infección crónica por HCV que se van a trasplantar deben, en lo posible, completar el tratamiento con drogas antivirales de acción directa antes del trasplante.

Cirrosis post-TCPH

Los principales factores de riesgo para su desarrollo incluyen: infección crónica por el HBV y HCV, EICH crónica y sobrecarga de hierro. La incidencia acumulada después de 10 años es de 0,6% y después de 20 años de 3,8%. El tiempo medio desde el TCPH al diagnóstico de la cirrosis es de 10,1 años (rango, 1,2 a 24,9 años). El 80% de los casos se debe al HCV.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una causa cada vez mayor de cirrosis, y contribuye al 5% de la etiología de cirrosis en los TCPH. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de NASH son: diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad, uso de corticoides a largo plazo y nutrición parenteral total.

Neoplasias hepáticas. Ver capítulo de Neoplasias secundarias.

Sobrecarga de hierro

Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes a largo plazo de un TCPH tiene evidencia de sobrecarga de hierro. Su etiología es multifactorial e incluye las transfusiones recibidas y un aumento en la absorción de hierro en el intestino, secundario a la diseritropoyesis por disfunción de la médula ósea.

En ausencia de inflamación aguda, una sobrecarga de hierro clínicamente significativa ocurre habitualmente con valores de ferritina >1000 ng/ml.

El paso que sigue es la confirmación y cuantificación de la severidad de la sobrecarga a través de la medición del contenido de hierro hepático con protocolos especiales de RNM o biopsia. Se prefieren los métodos no invasivos, excepto que se requiera la biopsia para descartar otras causas de disfunción hepática.

La sobrecarga de hierro debe manejarse con flebotomías y medicación quelante a criterio del hematólogo.

Bibliografía

1. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. Blood. 2014 Jun 26; 123(26):4023-6.
2. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012 Jul; 158(1):62-78. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation.

3. Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ, et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 167 -175.
4. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. Blood 2003; 101: 91-96
5. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18:348.
6. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. Hepatology. 2010; 51:1450–1460.
7. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016 Jul; 51(7):906-12
8. Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. Transplantation Review 29 (2015) 8-15.
9. Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. Blood. 2004; 103:1618–1624.
10. Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. Blood 1999; 93:3259–66.
11. Tuncer HH, Rana N, Milani C, et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. World J Gastroenterology 2012; 18:1851-60.
12. Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. Bone Marrow Transplant 2000; 26:649–55.
13. Torres HA, Chong PP, De Lima M, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1870–1882.

COMPLICACIONES PULMONARES TARDÍAS

Las complicaciones tardías pulmonares son frecuentes después del TCPH y típicamente incluyen complicaciones infecciosas (bacterianas, micobacterianas, virales y micóticas) y no infecciosas. Entre éstas últimas cabe mencionar por su frecuencia e importancia: bronquiolitis obliterante (BO), neumonía criptogenica o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP) y síndrome de neumonía idiopática (SNI). Las complicaciones no infecciosas están estrechamente relacionadas a la EICHc. Los factores predisponentes incluyen infecciones previas, condicionamiento pre-TCPH de quimioterapia (QMT) mieloablativa o exposición a radioterapia y la presencia de EICH mencionada. Aparecen en forma más frecuente entre los 3 meses y dos años post-TCPH. Las consecuencias funcionales de estas complicaciones persisten a lo largo de los años y esto se refleja en la mortalidad: la sobrevida de los pacientes con complicaciones pulmonares es significativamente menor que la de aquéllos que no las presentan.

El manejo terapéutico de las complicaciones infecciosas no se detallará en este capítulo, en cambio se señalarán los procedimientos diagnósticos elegidos para descartar estas etiologías como diagnóstico diferencial de los trastornos no infecciosos.

Los expertos sugieren la búsqueda de alteraciones tempranas de la función pulmonar a través de la espirometría para detectar alteraciones asintomáticas. Por esto, se recomienda la realización de test funcionales respiratorios cada 3-6 meses durante el primer año post-TCPH en pacientes asintomaticos. Esta estrategia permite establecer medidas diagnósticas y terapéuticas tempranas que podrían modificar el curso de las enfermedades pulmonares post-TCPH.

El **SNI** también conocido como neumonitis intersticial, puede presentarse en los periodos cercanos o alejados del TCPH. Los factores predisponentes incluyen altas dosis de irradiación corporal total (ICT), infecciones pulmonares previas y la presencia de EICH. Entre los eventos fisiopatológicos se destacan el retardo de la recuperación de la injuria pulmonar provocada por cualquier etiología (infecciosa o inflamatoria) con la consecuencia de daño intersticial alveolar como reparacion tisular. Algunas drogas QMT como BCNU, busulfán o metotrexate pueden causar daño pulmonar directo o aumentar el daño provocado por la ICT. El diagnóstico se establece con la presencia de los siguientes hallazgos según la Conferencia de Consenso de SNI:

- - Injuria alveolar difusa con hallazgos tipicos en TC de tórax (opacidades multilobares difusas) + signos de anormalidades en el intercambio gaseoso (requerimiento de O2 suplementario o mediciones alteradas de la oxigenación como la disminución de la relación PaO2/FiO2 u otros parámetros de oxigenación)
- - Ausencia de infección determinada por lavado broncoalveolar (BAL) negativo con test "apropiados" para descartar infección (esto debe incluir cultivo y directo de bacterias, micobacterias, hongos, galactomanano para aspergillus, PCR o inmunofluorescencia directa para virus respiratorios como influenza, parainfluenza, virus sincicial respiratorio, adenovirus y metaneumovirus, shell vial para citomegalovirus, inmunofluorescencia y tinciones especiales para descartar pneumocistis jiroveci y PCR para herpes simple, herpes 6 y varicela zoster).

Es discutible la indicación de biopsia pulmonar (a cielo abierto o por videotoracoscopía) para descartar etiologías infecciosas y confirmar el diagnóstico.
Una vez descartadas las posibles causas infecciosas el tratamiento debe realizarse con esteroides (metilprednisolona a 2 mg/kg/d) aunque el pronóstico es pobre (mortalidad >70%). Algunos autores sugieren agregar infliximab o etarnacept al tratamiento con esteroides basados en datos de estudios no randomizados (series de casos).
La **bronquiolitis obliterante (BO)** ocurre en casi el 10% de los TCPH alogénicos, en más del 90% de los casos como manifestación pulmonar de EICH crónico. Ésta se caracteriza por la presencia de un nuevo defecto obstructivo en las pruebas espirométricas y clínica de tos y/o sibilancias con disnea progresiva. Los criterios diagnósticos del NIH de 2014 incluyen: (1) VEF1/capacidad vital < 70% del predictivo + (2) VEF1 <75% sin respuesta a broncodilatadores + (3) ausencia de infección documentada por TC y clínica o descartada por métodos microbiológicos + (4) evidencia de atrapamiento aéreo, bronquiectasias o engrosamiento de la pequeña vía aérea por TC o evidencia de atrapamiento aéreo por pruebas funcionales respiratorias como aumento del volumen residual >120% del valor predictivo o volumen residual/capacidad vital elevada. Si se acompaña de un hallazgo clínico distintivo de EICH en otro órgano se puede clasificar como EICH crónico.
Su manejo terapéutico y seguimiento clínico esta descripto en el capitulo de EICH crónico.
La **neumonía criptogénica organizada** previamente denominada BOOP es una entidad que involucra bronquiolos, ductos alveolares y alvéolos como resultado de una variedad de injurias infecciosas o inflamatorias como el EICH. Típicamente se presenta dentro del primer año de TCPH. La presentación clínica es inespecífica e incluye tos no productiva, fiebre, disnea e infiltrados parcheados con consolidación alveolar. Deben descartarse etiologías infecciosas del cuadro con BAL como ya fue descripto en el apartado sobre SNI o eventual biopsia (también discutible). El tratamiento es con esteroides a 1 mg/kg con buena respuesta (80%).
Las recomendaciones de diagnóstico temprano de las complicaciones pulmonares tardías deben iniciarse con pruebas funcionales respiratorias antes de los 6 meses post-TCPH y repetidas en forma seriada en asintomáticos cada 3-6 meses. En aquellos pacientes con EICH crónico en otros órganos deben realizarse la evaluación pulmonar funcional para identificar las alteraciones lo más temprano posible y así intentar modificar la progresión a insuficiencia respiratoria.
Los patrones espirométricos hallados nos orientan hacia las causas probables:
Un deterioro obstructivo sin respuesta a los broncodilatadores inhalados en ausencia de infección y con EICH en otro órgano implica estadios iniciales de BO y hallazgos restrictivos pueden deberse tanto a causas parenquimatosas pulmonares, como SIN o BOOP, como a causa extrapulmonares como debilidad de los músculos respiratorios (miopatía esteroidea) o restricción de la pared torácica por EICH con esclerosis del tejido celular subcutáneo. Si las pruebas iniciales están alteradas o el paciente presenta síntomas respiratorios, el algoritmo diagnóstico debe incluir TC de tórax de alta resolución y BAL para descartar entidades

infecciosas tan comunes en los pacientes post-TCPH y tratarlas en consecuencia o encuadrar a los pacientes en los criterios diagnósticos característicos de las entidades mencionadas. Es útil la discusión con el equipo de neumonología e infectologia de cada institución y del centro de trasplante acerca de la posibilidad de la biopsia pulmonar evaluando la ecuación de riesgo/beneficio en cada centro y de cada paciente en particular.

Bibliografía

- Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, et al. Late Pulmonary Complications After Allogenic Hematopoietic Stem Cell transplantation: Diagnosis, Monitoring Prevention and Treatment. Semin Hematol 2012: 49: 15-24
- Solh M., Arat M, Cao Q. et al. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Transplantation 201: 91: 798-803
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee S. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation Blood 2011; 117: 3002-3009
- Majhail N., Rizzo JD., Lee S., et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 348-371.
- Jagasia M, Greinix H, Arora M, et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (3): 389–401.
- Kotloff R., Ahya V., Crawford S. Pulmonary Complications in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 22-48

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES TARDÍAS

Los avances en las técnicas de trasplante y en las estrategias de soporte de las complicaciones tempranas han mejorado en forma sustancial la sobrevida de los pacientes post TCPH alcanzando una sobrevida que supera actualmente el 80% a 10 años del TCPH. Esta mayor supervivencia a largo plazo, no se traduce necesariamente en una completa restauración del estado de salud. Dos tercios de los sobrevivientes al procedimiento de TCPH van a desarrollar algún trastorno crónico y en más del 30% de éstos, dicha condición va a ser severa. Esto condiciona una peor calidad de vida y una menor sobrevida global de los pacientes de TCPH comparados con la población del mismo sexo y edad no trasplantada.

Las estrategias guiadas para el manejo temprano y sobre todo la prevención de la aparición de estos trastornos crónicos permitirían mejorar tanto la incidencia como el impacto sobre la sobrevida a largo plazo.

Diferentes estudios retrospectivos han mostrado que cuando se comparan individuos de igual sexo y edad de poblaciones no oncológicos, los receptores de TCPH tienen un riesgo de padecer enfermedad cardiovascular de 0,6 a 5 veces mayor, que incluye enfermedad coronaria, patología cerebrovascular y falla cardíaca y un riesgo de 2,3 a 4 veces de presentar mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Este incremento de riego de enfermedad vascular en general y cardíaca en particular es consecuencia no sólo de factores relacionados al efecto directo de los tratamientos pre-TCPH como antraciclinas o radioterapia del tórax, sino al efecto indirecto sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (REC). Éstos están influenciados por el manejo del condicionamiento utilizado en el TCPH como irradiación corporal total (ICT) o altas dosis de ciclofosfamida, la medicación inmunosupresora (inhibidores de calcineurina, esteroides o sirolimus) utilizada en la prevención de la EICH e incluso el daño endotelial desencadenado por esta EICH que acelera la aparición de aterosclerosis vascular.

Existen entonces dos grandes grupos de consecuencias cardiovasculares a largo plazo post-TCPH que podrían analizarse por separado.

Uno es el grupo de “enfermedades arteriales” (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatia periférica) y sus factores de riesgo predisponentes y el segundo es el grupo que denominaremos de “disfunción cardiaca”.

Enfermedad arterial

Gran parte de esta mayor incidencia es consecuencia de unas 7 a 15 veces mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipidemia. Estos factores de riesgo también prueden presentarse en forma conjunta conformado el síndrome metabólico, que es definido con la presencia de tres de los siguientes factores: 1) obesidad abdominal (circunferencia >102 cm en hombres u 88 cm en mujeres), 2) triglicéridos>150 mg%, 3) HDL colesterol < 40 mg% en hombres y <50 mg% en mujeres, 4) glucemia en ayunas >105 mg% y 5) TA> 130/85 mmHg. Este grupo de factores de riesgo de enfermedad arterial asociados entre sí tiene una incidencia reportada en la población que ha recibido un TCPH de 34-49%.

La aparición de estos factores de riego y sus consecuencias cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes con TCPH alogéneicos.

La estrategia de cuidados en los pacientes sintomáticos con enfermedad vascular establecida post-TCPH no difiere de lo descripto para aquellos pacientes no trasplantados.

Por ello, el manejo debería enfocarse en las medidas de prevención y control de los factores de riesgo, tan prevalentes en nuestra población post-TCPH. No existen trabajos que avalen la utilidad de estudios por imágenes (ej.: medición de calcio en arterias coronarias por TAC, angio-TAC) en pacientes asintomáticos post-TCPH en la búsqueda de enfermedad coronaria o vascular en otro territorio.

Con una intervención agresiva para modificar los factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, HTA, dislipemia, DBT) podría disminuir la aparición de enfermedad cardiovascular en nuestra población de TCPH y modificar su morbimortalidad a largo plazo.

Enfoque de los factores de riesgo cardiovascular post-TCPH

Factor de riesgo	Causas más comunes	Causas relacionadas al TCPH	Monitoreo	Manejo
Dislipidemia *(triglicéridos>200 mg% o colesterol>200 mg%)*	Obesidad Dieta aterogénica Historia familiar Consumo de alcohol DBT no controlada	Disfunción gonadal Déficit de hormona de crecimiento EICH hepático Inmunosupresores (sirolimus, ciclosporina)	Perfil lipídico cada 6 meses: LDL, HDL, triglicéridos Niveles hormonales anuales	Control de peso Dieta Ejercicio aeróbico Reemplazo hormonal Estatinas si no hay mejoría
HTA *(TA > 140/90 o >130/80 en DBT o IR)*	Obesidad Resistencia a insulina DBT Enfermedad renal AINE	Esteroides Inhibidores de calcineurina Disfunción endocrina	Control de TA en cada visita SI tiene HTA: control de daño orgánico (riñón, miocardio, SNC)	Si TA>140/90 mmHg o > 130/80 en DBT o enf renal = tratamiento farmacológico + dieta + ejercicio + control de peso
DBT *(glucemia >126 mg% o Hb glicosilada>6,5%)*	Obesidad Inactividad física	Esteroides Disfunción endócrina	Glucemia en ayunas Hb glicosilada	Dieta + ejercicio Reducción de dosis de esteroides Insulina o hipoglucemiantes
Enfermedad renal	Aterosclerosis DBT HTA AINE	ICT QMT ATB nefrotóxicos Inhibidores de calcineurina EICH	Control de función renal y proteinuria cada 6 meses Si IR considerar biopsia	Control de TA Disminuir dosis o suspender potenciales nefrotóxicos Tratamiento de EICH Reemplazo renal

Consideraciones prácticas del manejo de los factores de riesgo

a- Manejo de la dislipidemia post-TCPH

Evaluación:

- Obtener perfil lipídico antes del TCPH
- Monitoreo del perfil lipídico post-TCPH
  Chequear perfil lipídico a las 4 semanas después del TCPH y luego cada 3 meses para pacientes en tratamiento inmunosupresor. Si se obtienen resultados significativamente más elevados post-TCPH comparados con los pre-TCPH considerar causa secundaria de dislipidemia relacionada al TCPH como DBT, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, EICH crónico hepático o efecto de alguna droga inmunosupresora en particular (ej. sirolimus) (intentar modificar esas causas)
- **Evaluar riesgo de enfermedad coronaria (REC)**

1. Si el paciente tiene enfermedad coronaria o enfermedad de riesgo equivalente como arteriopatía periférica, estenosis carotídea o DBT, manejar como paciente de alto riesgo (20% de riesgo de tener un evento arterial a 10 años) y fijar el objetivo de nivel de LDL en >100 mg%. Manejo dieta + ejercicio y tratamiento farmacológico (estatinas)

   (i) Una opción a considerarpor algunos autores es tomar a todos los pacientes post- TCPH alogéneicos de más de 40 años como de alto riesgo de ECV y manejarlos en consecuencia.

2. Cálculo del REC **http://www.cvriskcalculator.com**
   Riesgo moderado (más de 2 factores de REC, probabilidad de evento de 10-20% a 10 años) utilizar objetivo de LDL en 130 mg%. Igual indicar dieta + ejercicio + tratamiento farmacológico si no se alcanza el objetivo.
   En pacientes establecidos como de riesgo bajo el objetivo de LDL debe establecerse en 160 mg%. Si pacientes de este grupo se encuentra bajo inmunosupresores y éstos se van a suspender en breve lapso, se puede mantener un manejo conservador de la dislipidemia y observar la evolución de los valores de laboratorio una vez suspendidos los inmunosupresores. Esta conducta es recomendable sólo en los pacientes de bajo riesgo.
   Las estatinas recomendadas para el manejo farmacológico de los pacientes con LDL elevada y que no tienen metabolismo que interfiera con los inhibidores de calcineurina son la rosuvastatina que se utiliza entre 5 a 40 mg/d o la pravastatina 10 a 40 mg/d.
   Pacientes con valores de triglicéridos> 500 mg/dL deben ser tratados con gemfibrozil 600 -1200 mg/d o ácidos grasos omega-3 en dosis de 2-4 g/d para prevenir episodios de pancreatitis.
   Considerar derivar a un especialista cuando exista alguna de las siguientes situaciones clínicas:
   1. Dislipidemia severa (colesterol total > 300 mg% o LDL > 180, triglicéridos > 500–1000 mg/dL)
   2. Refractarios a tratamiento (no alcanzan los objetivos de LDL según grupo de REC)
   3. Intolerancia o contraindicaciones para tratamiento farmacológico
   4. Antecedentes de dislipidemias familiares con historia de ECV prematura (manejo individualizado)

b- Manejo de la HTA

Debe incluir no sólo el tratamiento farmacológico, sino también:

- Ajustar causas modificables (reducción o suspensión de dosis de esteroides e inhibidores de calcineurina).
- Reducción de peso para mantener un indice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m^2.
- Restricción del sodio en la dieta a 6 g de ClNa al día.
- Aumentar la actividad aeróbica diaria hasta llegar al menos a 40 minutos de caminata intensa al día.
- Limitar la ingesta de alcohol.

Tratamiento farmacológico recomendado según situación clínica predominante

	Enf Renal	DBT	ICC	Enf Coronaria	Prevención ACV
IECA	x	x	X	X	x
ARA	x	x	X		
Diuréticos		x	X	X	x
Bloq cálcicos		x		X	
β-Bloqueantes		x	X	X	

IECA (inhibidor de enzima convertidor de angiotensina ej.: enalapril 10—20 mg/d), ARA (antagonista de receptores de angiotensina ej.: losartán 50-100 mg/d), diuréticos (tiazidas), Bloqueantes cálcicos (amlodipina 10 mg/d) β-Bloqueantes (carvedilol 25-100 mg/d)

Disfunción cardíaca:

La disfunción cardíaca post-TCPH habitualmente toma la forma de insuficiencia cardíaca (ICC), con incidencia mayor en pacientes post-TCPH autólogos donde llega a ser de 5% a 5 años y de 10% a 15 años post-trasplante. Este riesgo está relacionado íntimamente con la exposición pre-TCPH a antraciclinas y la dosis acumulada de esta droga. También se observa, como es de esperar, mayor presencia de ICC en pacientes con factores de riesgo de enfermedad arterial como HTA o DBT.

Los pacientes asintomáticos pueden ser detectados en forma temprana utilizando métodos de chequeo de fácil acceso como el ecodoppler cardíaco y la detección de disfunción diastólica o sistólica inicial es bastante sencilla. Esta detección permitiría manejar estos pacientes en forma temprana con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o beta-bloqueantes cardioselectivos y disminuir la mortalidad de estos pacientes que llega a ser mayor del 50% a 5 años.

Se recomienda por ello la realización de ecodoppler cardíaco cada 6 meses, aún en pacientes asintomáticos pero que pertenezcan a grupo de riesgo (tratados con antraciclinas o radioterapia torácica pre TCPH).

Otro grupo de disfunción cardíaca menos frecuente (2% TCPH) se presenta en la forma de arritmias severas como fibrilación auricular o ventricular o bloqueos, es de mayor incidencia relacionada a la edad y está vinculada al antecedente de haber recibido radioterapia en tórax en el tratamiento previo como se veía en linfomas o tumores de mama que después realizaban un TCPH autólogo. No existe consenso en las guías de seguimiento de pacientes a largo plazo la indicación de monitorear a pacientes asintomáticos de riesgo con ECG o Holter de 24 hs.

Bibliografía

1- Armenian SH, CowEJ. Cardiovascular Disease in survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. Cancer 2014: 120: 469-479

2- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. Scrrening and Preventive Practice Recomendations for the CIBMTR and EBMT. Biol Blood Marrow Transplant 2016: 22: 1493-1503

3- Rovo A, Tichelli A. Cardiovascular Complications in Long-Term Survivors After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Semin Hematol 2012: 49: 25-34

4- Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Curr Treat Options Cardio Med 2016: 18: 25

5- Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al. Late Cardiovascular events after allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Retrospective Study of the Late Effects. Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologia 2008: 93: 1203-1210

6- Savani B. Blood and Marrow Transplantation Long-Term Management: Prevention and Complications. 1st Edition, Wiley Blackwell, 2013

7- Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: evaluation and management. Blood 2010: 116: 1197–1204

8- Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and Cardiovascular consequences after Haematopoietic Stem Cell Transplantation. British Journal of Haematology 2008: 142: 11-26

9- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012: 18: 348-371

COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Los sobrevivientes de TCPH pueden presentar a largo plazo alteraciones endócrinas como consecuencia del tratamiento recibido. Estas alteraciones son más frecuente en pacientes niños y adolescentes

Con el objeto de identificar en forma temprana estos efectos tardíos, se presenta una guía práctica que permite realizar un seguimiento desde el punto de visto endócrino, evaluando los factores de riesgo y las complicaciones tardías potenciales que puedan desarrollarse de acuerdo al tratamiento utilizado. Las alteraciones en el crecimiento, especialmente las causadas por la radioterapia, los desórdenes de la pubertad e infertilidad como consecuencia de la quimioterapia, y la osteopenia, son algunas de las endocrinopatías más relevantes. La implementación de un tratamiento hormonal temprano ofrece la oportunidad de optimizar el crecimiento, brindar bienestar y mejorar la calidad de vida al paciente en seguimiento.

Efectos tardíos endocrinológicos en los sobrevivientes del TCPH y su seguimiento:

A. Quimioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Busulfán	Uso combinado con radioterapia	Pubertad detenida/pubertad retrasada
Ifosfamida	Sobrepeso	Hipogonadismo
Ciclofosfamida	Historia familiar de dislipidemia	Infertilidad
Melfalán	Pubertad	Oligospermia/azoospermia
Carboplatino	Dosis acumulativa	Menopausia temprana
Metrotexate	Tratamiento prolongado	Osteoporosis/osteopenia
Dexametasona		Dislipidemia
		Obesidad/sobrepeso
		↓ velocidad de crecimiento/talla baja
		Hipotiroidismo

Complicación y acción preventiva

1. Pubertad detenida/pubertad retrasada: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 – 12 meses.
2. Hipogonadismo: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 – 12 meses.
3. Infertilidad:espermatograma al finalizar la pubertad.
4. Oligospermia/azoospermia:espermatograma al finalizar la pubertad.
5. Menopausia temprana. Osteoporosis/baja masa ósea: densitometría ósea anual.
6. Dislipidemia: perfil lipídico
7. Obesidad/sobrepeso: plan de obesidad
8. ↓ velocidad de crecimiento/talla baja: vigilar velocidad de crecimiento. Prueba de hormona de crecimiento. Mantener una nutrición adecuada.
9. Hipotiroidismo: TSH, T4L y T3L

B. Radioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Irradiación corporal total	Niños menores de 4 años Altas dosis no fraccionadas Ovario puberal	Deficiencia de hormona de crecimiento Hipotiroidismo central Hipogonadismo hipoganodotrófico Pubertad retrasada/pubertad detenida Trastornos menstruales/amenorrea

Complicación y acción preventiva

1. Deficiencia de hormona de crecimiento: evaluación semestral hasta finalizar el crecimiento.
2. Hipotiroidismo central: TSH, T4L y T3L
3. Hipogonadismo hipogonadotrófico: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 – 12 meses.
4. Pubertad retrasada/pubertad detenida: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 – 12 meses.
5. Trastornos menstruales/amenorrea: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 – 12 meses. Ecografía ginecológica.

Bibliografía

- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood MarrowTransplant 2012; 18:348.
- Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia, M et al. Endocrine Complications in Long –Term Survivors After Allogenic Stem Cell Transplant. Semin Hematol 2012; 49: 66-72
- Savani B., Griffith M, Jagasia S., et al. How I treat late effects in adults after allogenic stem cell transplantation. Blood 2011; 117: 3002-3009

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POST-TCPH

La osteoporosis es una complicación frecuente luego de un TCPH.

Se ha descripto una disminución del 25% en la densidad ósea de la columna lumbar y un 50% en el cuello del fémur. Esta alteración aparece precozmente luego del trasplante y progresa durante los primeros 3 años para luego estabilizarse.

La pérdida de densidad ósea es un desorden multifactorial, empeorando significativamente la calidad de vida de los pacientes luego de un TCH.

Monitoreo y diagnóstico de osteoporosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis como una densidad mineral ósea que está una desviación estándar de 2.5 o mayor por debajo del pico de masa ósea de jóvenes, adultos sanos (*T-score*).

Es necesario tener en cuenta que el riesgo de fracturas no depende sólo de la densidad mineral ósea sino también de la presencia de otros factores de riesgo clínicos.

Entre los factores de riesgo descriptos se encuentran la edad, los regímenes de acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia, el uso de inmunosupresores como los glucocorticoides (GC) e inhibidores de la calcineurina , el hipogonadismo, la inmovilización prolongada, la presencia de un bajo índice de masa corporal (IMC), la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos y la malabsorción relacionada a la presencia de EICH intestinal que resulta en deficiencia de vitamina D.

Recomendaciones de monitoreo

Mujeres: medición basal y anual de niveles de FSH y estradiol para >10 años y < de 61 años

Hombres: medición basal y anual de LH, FSH y testosterona libre para <60 años, testosterona libre y

FSH >60 años. Examen prostático, PSA y perfil de lípidos a aquellos hombres tratados con testosterona.

Todos los pacientes. Altura: dos veces por año. Peso: mensualmente. Niveles de calcio, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D: niveles basales y dentro de los 2-3 meses. Pacientes en tratamiento con bifosfonatos: hepatograma, calcio, magnesio, creatinina, ionograma basal y mensualmente.

Densitometría ósea: según las recomendaciones se deber realizar una densitometría ósea (DMO) a todos los pacientes dentro del año del TCH.
En los pacientes que desarrollan EICH aguda o crónica que requieren tratamiento con >5 mg prednisona o dosis equivalentes por más de 3 meses se debe adelantar el monitoreo. Parecería razonable realizar el chequeo a los 3 a 6 meses en estos pacientes.
Se debe solicitar una DMO antes del trasplante a todos los pacientes con factores de riesgo adicionales (LLA, uso de GC previo al trasplante, uso de otros medicamentos que comprometan la densidad mineral ósea -glitazonas, anticonvulsivantes-, historia de fracturas maternas o pacientes con riesgo alto de caídas).
En aquellos pacientes con diagnóstico de osteoporosis deben descartarse otras causas de disminución de la densidad mineral ósea, mediante el dosaje de PTH, TSH, calciuria y fosfaturia de 24 horas.

Prevención y tratamiento
Medidas higiénico dietéticas: ejercicio físico, estilo de vida saludable, cese tabáquico, dieta baja en sodio y medidas de prevención de caídas.
Magnesio: mantener niveles séricos normales. Sobre todo en pacientes en tratamiento con ciclosporina o tacrolimus
Calcio y vitamina D: ingesta apropiada de calcio (800-1200 mg/día) aportado por medio de la dieta o suplementos.
Suplementación de vitamina D2 o Vitamina D3

	Prevención de deficiencia/Tratamiento de insuficiencia (**Dosaje 25** hidroxi Vit D 20-30 ng/ml)
Rutina	1000 UI / día
Sme. malabsorción	50000 UI /semana
	Tratamiento de deficiencia (Dosaje 25 hidroxi Vit D < 20 ng/ml)
No complicada	50000 UI/semana por 8 semanas (repetir si dosaje persiste <30 ng/ml) luego tratar como insuficiencia
Sme. Malabsorción	10000-50000/ dia Radiación UVB en pacientes con EICH cutánea

Se recomienda titular la dosis hasta obtener dosajes de Vit D > 30 ng/ml y normocalcemia. Los pacientes que no están recibiendo tratamiento con GC sólo deben suplementarse si presentan déficit.

Bisfosfonatos
Pacientes que no reciben GC: deben recibir tratamiento con bifosfonatos sólo si presentan un *T score* <= -2.5. Para el resto de los pacientes la decisión de tratar debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo global de fracturas según factores clínicos (por ejemplo puede utilizarse el *FRAX tool* de la OMS (ver bibliografía)

Pacientes en tratamiento con GC: existe evidencia suficiente que avala el tratamiento farmacológico para la osteoporosis y la osteopenia en todos los pacientes.
Si bien existen estudios que demuestran que el uso de bisfosfonatos aumenta la densidad mineral ósea, la mayoría son estudios pequeños y con población heterogénea. Por otro lado estos estudios no pudieron demostrar la correlación entre la osteoporosis y el número de fracturas en este grupo de pacientes. Por lo tanto el uso profiláctico de bisfosfonatos sigue siendo opcional (recomendación C, evidencia IIa)
Los bisfosfonatos endovenosos se asocian con menos efectos adversos y están indicados en pacientes inmovilizados, con EICH gastrointestinal, malabsorción, disfagia y otras enfermedades que afecten el

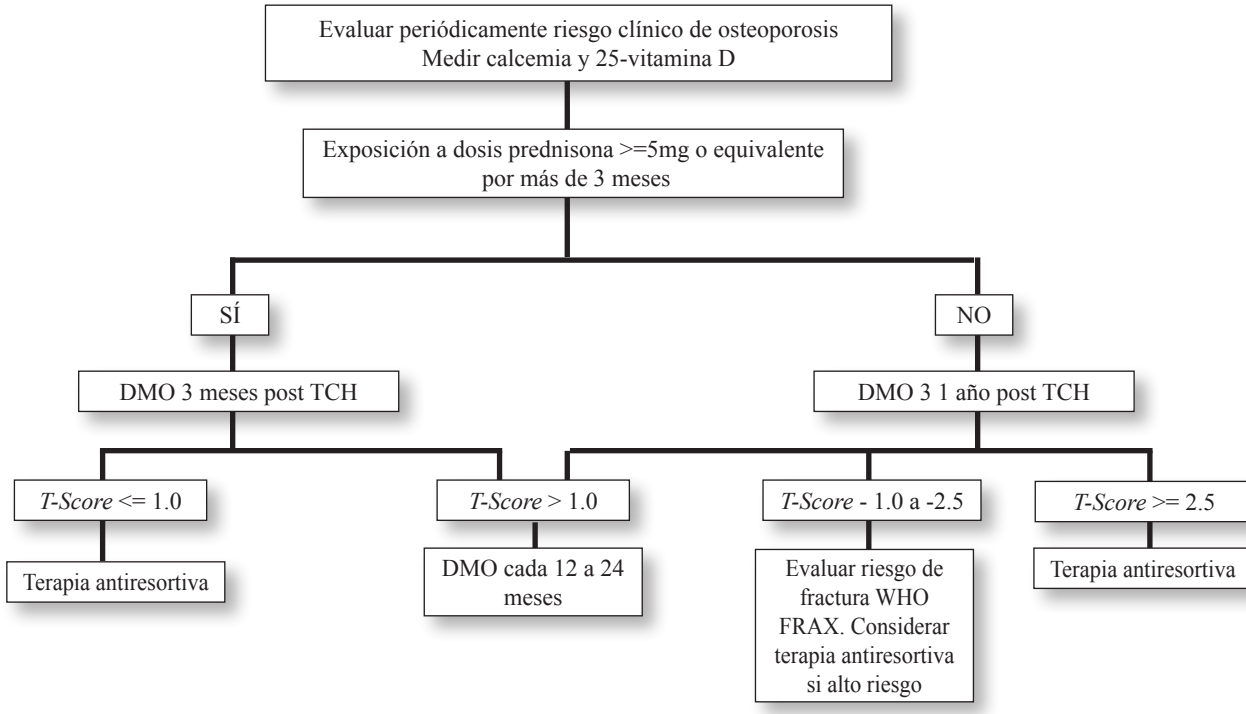
tubo digestivo.
Los efectos adversos a tener en cuenta son la esofagitis por píldora, la osteonecrosis de la mandíbula, las reacciones durante la administración y la hipocalcemia.

Drogas: alendronato: 70 mg semanalmente (o 35 mg bisemanalmente), risendronato: 35 mg semanalmente (o 150 mg mensualmente), zoledronato: 5 mg anualmente (endovenoso).

Reemplazo hormonal:
Mujeres: las pacientes sin reemplazo hormonal pueden ser tratadas con bisfosfonatos

Hombres: se debe indicar reemplazo con testosterona a todos los pacientes con niveles bajos, salvo que existan contraindicaciones

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento. Traducción de Figura 1, BL Mc Clune



***TCH**: trasplante de células hematopoyéticas; **DMO**: densitometria osea.*

Bibliografía

1. Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J, et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : Report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. Transpl Int. 2011;24:867–79.

2. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012 Mar;47(3):337-41.

3. Mcclune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, et al. Screening , prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;46(1):1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.198

4. Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, Mccarthy PL, et al. Accelerated Bone Mineral Density Loss Occurs with Similar Incidence and Severity , But with Different Risk Factors , after Autologous versus Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;16(8):1130–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.017

5. Serio B, Pezzullo L, Fontana R, Annunziata S, Rosamilio R, Sessa M, et al. Accelerated Bone Mass Senescence After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transl Med UniSa. 2013 Jan 4;5:7-13.

6. Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased Incidence of Fractures in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2015 Apr 20;33(12):1364-70.
7. Weilbaecher KN. Mechanisms of Osteoporosis After Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(2A): 165-74.
8. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G. Bone Density Loss After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation : A Prospective Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(5): 257-64
9. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis After Blood and Marrow Transplantation : Clinical Aspects. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(2A):175-81.
10. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW, et al. Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 May;13(5):517-20.

NEOPLASIAS SECUNDARIAS

Los pacientes que han recibido un TCPH presentan un riesgo más elevado de desarrollar una segunda enfermedad oncológica, cuando se los compara con la población general.

La aparición de segundas neoplasias está directamente relacionada con la exposición a la radiación y/o a agentes quimioterápicos utilizados en el régimen condicionante, o como parte de los tratamientos correspondientes a la enfermedad primaria; como así también a la inmunosupresión, y la acción de agentes infecciosos como el VEB, o los virus de la hepatitis B y C.

Entre las neoplasias predominantes se encuentran los tumores de piel (carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma), carcinomas escamosos de la cavidad oral, tumores sólidos de hígado, sistema nervioso central, mama, tiroides, y sarcomas; síndromes mielodisplásicos, leucemias secundarias, y el síndrome linfoproliferativo postrasplante. Éste último se presenta habitualmente en el primer año posterior al trasplante, predominantemente en aquellos pacientes en los que se utilizó globulina antitimocito (ATG) u otros métodos de depleción de células T.

Desafortunadamente no existen al momento estrategias efectivas en la reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias. Estudios destinados a comparar la incidencia de estas enfermedades tras la utilización de regímenes de condicionamiento de intensidad reducida (RIC) se encuentran aún en curso, aunque los resultados hasta el momento no evidencian beneficios significativos en la reducción del riesgo. Por este motivo los esfuerzos deben centrarse en la detección precoz.

Se recomienda que todos los pacientes que han recibido un trasplante sean sometidos a controles anuales de chequeo para la detección temprana de segundas neoplasias.

En estos controles se deberá incluir:

- Examen clínico completo, desvistiendo al paciente y buscando minuciosamente lesiones cutáneas, así como de la mucosa oral y genital. Insistir en la indicación de usar cremas de protección solar con factor de protección 30 ó mayor.
- Laboratorio completo, con evaluación de la función tiroidea.
- Control ginecológico anual con colposcopía, estudio citológico vaginal (Papanicolaou), y mamografía en pacientes mayores de 35 años. Se deberá instruir a las pacientes en la práctica del autoexamen mamario.
- Examen prostático y PSA en hombres mayores de 45 años.
- Videocolonoscopía a partir de los 50 años, cada 5 años, a excepción de que se presenten hallazgos que motiven anticipar controles posteriores.
- Examen odontológico cada 6 meses.

Síndrome linfoproliferativo post trasplante (PTLD)

Se refiere al desarrollo de neoplasias linfoides con posterioridad al aloTCPH. Si bien su incidencia es menor en comparación a los trasplantes de órganos sólidos, continúa siendo una complicación temida y potencialmente fatal.

Su incidencia se estima en el 1% a 10 años, pero hasta un 80% de los casos ocurren en el primer año posterior al trasplante. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad son fundamentalmente el nivel de inmunosupresión, especialmente sobre la respuesta inmune mediada por linfocitos T (uso de globulina antitimocito durante el régimen condicionante), uso prolongado de tacrólimus y desarrollo de EICH crónica. También tienen mayor riesgo los trasplantes con *mismatch* HLA, trasplantes de cordón y el estado serológico del VEB en el receptor, siendo más frecuente esta enfermedad en receptores seronegativos con donante seropositivo. Los pacientes esplenectomizados presentan mayor riesgo.

Las manifestaciones clínicas no difieren a otros síndromes linfoproliferativos, aunque el compromiso extra nodal y particularmente del sistema nervioso central es más frecuente.

Medición de carga viral de VEB: la mayoría de los pacientes que desarrollan el PTLD presentan una marcada elevación en la carga viral de VEB. Dadas las diferencias de métodos utilizados para la medición en los distintos centros no es posible al momento establecer un punto de corte preciso. Cobra importancia la observación de un incremento progresivo en la carga viral estudiada bajo los mismos métodos para un mismo paciente. Si bien el incremento en la carga viral en un paciente con cuadro clínico compatible sugiere el diagnóstico, es necesario el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas y la citometría de flujo para definir el diagnóstico.

Dado que la mayoría de los casos ocurre durante el primer año, es razonable monitorear la carga viral en aquellos pacientes de alto riesgo, comenzando antes del día 30, a intervalos semanales durante los tres o cuatro primeros meses, y luego mensualmente durante al menos un año.

En relación al tratamiento, las intervenciones se dividen en:

Profilaxis primaria: agentes utilizados para prevenir el aumento en la carga viral en pacientes de riesgo con serología positiva.

La depleción celular B mediante la utilización de rituximab podría ser efectiva para evitar el incremento en la carga viral, aunque no hay suficiente evidencia que respalde su utilización como profilaxis.

Ninguna evidencia respalda la utilización de agentes antivirales ni inmunoglobulinas para la prevención del PTLD.

Tratamiento preventivo: drogas o terapias celulares administradas a un paciente en riesgo con carga viral elevada, con el objeto de prevenir la enfermedad.

Como se mencionó previamente, no es posible al momento establecer un umbral preciso en el cual iniciar medidas preventivas. En pacientes en riesgo en los que se evidencia una elevación progresiva de la carga viral, se recomienda el tratamiento con rituximab 375 mg/m^2, en intervalos semanales, por cuatro aplicaciones, evaluando además la posibilidad de reducir la inmunosupresión.

La bibliografía recomienda la utilización de terapia celular (linfocitos T citotóxicos EBV específicos del donante o terceros) cuando hay disponibilidad.

Tratamiento de la enfermedad, cuando ya se ha arribado al diagnóstico de PTLD.

Rituximab 375 mg/m^2 a intervalos semanales, asociado a reducción de la inmunosupresión (si es posible), y evaluar la utilización de agentes quimioterápicos en asociación.

Bibliografía

- Roziakova L. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. Neoplasma 2011:58(1):1-8.
- Forrest D, Nevil T,Naiman S et al. Secondary malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. Bone Marrow Transplantation (2003) 32, 915-923
- Ortega J, Olive T, Heredia C et al. Secondary malignancies and quality of life after stem cell translantation. Bone Marrow transplantation (2005) 35, S83-S87.

- Bromken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. Children 2015, 2, 146-173
- Wagner H, Rooney C, Heslop H. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 8(1):1-8. February 2002
- LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders.The Oncologist. 2006; 11: 674–680
- Majhail NS, Rizzo JD. Recommended sreening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012,18:348.
- Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. Pediatr Transplant 2002; 6:456

COMPLICACIONES RENALES

La incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben un TCPH es de aproximadamente 10% en aquéllos sometidos a trasplante autólogo, 50% en pacientes sometidos a trasplante alogénico luego de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida y de un 73% en los pacientes que recibieron trasplante alogénico luego de un régimen de acondicionamiento mieloablativo. La mediana de aparición de complicaciones renales está entre el día 33 y 38 post trasplante.

La definición de caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se basa en el sistema RIFLE el cual se detalla a continuación:

Sistema RIFLE:

- **Riesgo (RIFLE-R):** 1,5 × nivel de creatinina sérica basal o >25% de disminución de la TFG.
  Diuresis: <0,5 ml/kg de peso corporal/hora durante >6 horas.
- **Lesión (RIFLE-I):** 2 × nivel de creatinina sérica basal o >50% de disminución de la TFG.
  Diuresis: <0,5 ml / kg/h durante >12 h.
- **Falla (RIFLE-F):** 3 × nivel de creatinina sérica basal o >75% de disminución de la TFG o nivel de creatinina sérica >4,0 mg/dl con un rápido aumento de 0,5 mg/dl a las 48 h.
  Diuresis: <0,3 ml/kg/h durante >24 horas o anuria durante >12 h.
- **Pérdida (RIFLE-L)**: Diálisis >4 semanas.
- **ESRD (RIFLE-E)**: Diálisis >3 meses.

La severidad de la falla renal y su aparición temprana se asocian directamente con el aumento de la mortalidad a corto plazo.

Elevación de los niveles de creatinina:

Además de las causas de falla renal aguda de los pacientes en cuidados críticos, los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos tienen factores de riesgo para desarrollar falla renal, entre los que se mencionan la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda, el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, el uso de inhibidores de la calcineurina e infecciones virales.

Para determinar la etiología de la elevación de los niveles de creatinina, debe realizarse un análisis completo de orina, un frotis de sangre periférica, la determinación de la relación albúmina/creatinina en orina, niveles de LDH y haptoglobina y niveles de inhibidores de la calcineurina. Debe investigarse la presencia de ADN de adenovirus y virus BK en sangre y realizarse una ecografía renal. En última instancia puede realizarse una biopsia renal si el cuadro lo amerita (causa no aparente, modificación de conducta terapéutica, riesgo del paciente, estado general, etc).

Enfermedad renal crónica:

Los factores de riesgo para desarrollar una falla renal crónica incluyen edad mayor a 45 años, más de un año de sobrevida post trasplante, daño renal previo, EICH aguda o crónica y exposición a irradiación corporal total. Es recomendable en el seguimiento a largo plazo monitorear la función renal al menos cada 6 meses.

Está descripta la falla renal crónica como manifestación de EICH.

Síndrome nefrótico:
La tríada de hipoalbuminemia, albuminuria y edemas puede aparecer dentro del primer año post transplante, habitualmente en el contexto de EICH en tratamiento o post tratamiento luego del descenso de dosis de inmunosupresores. Obedece habitualmente a una nefropatía membranosa pero hay casos reportados de cambios mínimos y otras formas histológicas. El sirolimus puede provocar proteinuria o incrementar la proteinuria previa.

Manejo del paciente con falla renal aguda:
Deben suprimirse las drogas nefrotóxicas y ajustarse las dosis de los inhibidores de la calcineurina. Paralelamente deben mantenerse al paciente óptimamente hidratado ya que por diversos motivos puede haber hipovolemia (mucositis, fiebre, vómitos, diarrea, déficit de ingesta, etc.). Puede requerirse terapia de sustitución renal transitoria. El tratamiento será orientado según la causa.

Manejo del paciente con proteinuria:
La albuminuria es un predictor de mortalidad y de falla renal crónica a corto y mediano plazo. Puede ser tanto manifestación de EICH como de daño endotelial o producto del uso de sirolimus. Si el paciente presenta albuminuria e hipertensión debe descartarse microangiopatía trombótica.
Si la causa no es aparente y el cuadro clínico lo justifica puede ser necesaria una biopsia renal para orientar el tratamiento, balanceando siempre riesgos y beneficios.
En el síndrome nefrótico debe realizarse una biopsia renal, el diagnóstico más frecuente es glomerulopatía membranosa como manifestación de EICH. La biopsia es mandatoria si no hubiera evidencia de EICH en otro órgano.

Manejo de la enfermedad renal terminal:
Está indicada la terapia de sustitución renal a largo plazo. El trasplante renal está indicado en esta circunstancia. Si el donante renal es el mismo que el donante de médula, la inmunosupresión puede no ser necesaria.

Ajuste de dosis de Inhibidores de calcineurina:
Cuando se altera la función renal elevando la creatinina a 2 mg% o más del doble del valor basal en pediatría, cualquiera sea la causa, debe suspenderse el inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina). Cuando se normalizan los valores de función renal se debe reiniciar al 50% de la dosis previa y si la función renal se mantiene, ajustar a dosajes deseables.

Bibliografía

- Hingorani, S. (2016). Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. New England Journal of Medicine, 374(23), 2256-2267.
- Tichelli, A., Rovó, A., Gratwohl, A. (2008). Late pulmonary, cardiovascular and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. ASH Education Program Book, 2008(1), 125-133.